TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES



DU

Docteur Claude FRANCK

GRADES ET FONCTIONS UNIVERSITAIRES

Externe des Hôpitaux de Nancy (1931).

Interne à l'Hôpital-Sanatorium Villemin (1934-1935).

Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Nancy (1935-1939).

Docteur en Médecine (1935).

Préparateur à la Faculté de Médecine de Nancy (1932-1934).

Assistant d'Hydrologie et de Climatologie Thérapeutiques (1934).

RÉCOMPENSES UNIVERSITAIRES

Lauréat de la Faculté de Médecine de Nancy :

1° Premier prix de thèse, Nancy, 1935.

2° Prix Grand'Eury-Fricot, Nancy, 1937.

ENSEIGNEMENTS

Préparation des cours, conférences, manipulations, travaux pratiques et démonstrations d'hydrologie et de climatologie (Institut d'Hydrologie et de Climatologie Thérapeutiques. — Professeur SANTENOISE, Professeur MERKLEN, 1931-1937).

Organisation des Voyages d'Etudes Médicales de la Faculté de Médecine de Nancy (1931-1935).

Conférences et cliniques d'enseignement de Phtisiologie (Clinique des Maladies tuberculeuses, Professeur SIMONIN, 1935-1939).

Préparation des cours, conférences, manipulations et travaux pratiques de Physiologie (Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine, Professeur SANTENOISE, 1937-1938).

Démonstrations de Physiologie (1937-1938).

Conférences complémentaires de physiologie (1937-1938).

Chargé d'assurer le service de Chef des Travaux de Physiologie à la Faculté de Médecine de Nancy (1939).

SOCIÉTÉS SCIENTIFIQUES

Association des Physiologistes de Langue Française.

Association Française pour l'Avancement des Sciences.

Société de Biologie de Nancy.

Société de Médecine de Nancy.

Société des Sciences de Nancy.

SERVICES MILITAIRES

Médecin-lieutenant de réserve (20e Région).

LISTE CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX ET PUBLICATIONS

1932

1. **Vagotonine et hypertension adrénalinique.**
   (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
   C. R. Soc. Biol., 1932, CX, 82.

2. **Action de la vagotonine sur le tonus vasculaire.**
   (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
   C. R. Soc. Biol., 1932, CX, 1169.

3. **Vagotonine et effets dépresseurs des réflexes de Cyon et de Héring.**
   (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
   C. R. Soc. Biol., 1932, CX, 1171.

4. **Vagotonine et régulation de la pression artérielle.**
   (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
   Bull. Acad. Méd. 26 juillet 1932, CVII, 1032.

5. **Action des eaux sulfatées calciques sur certains mécanismes régulateurs de la pression artérielle.**
   (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
   Bull. Acad. Méd., 18 octobre 1932, CVIII, 1141.

6. **Vagotonine et régulation de la pression artérielle.**
   (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, Y. Porc'her et M. Vidacovitch.)
   Revue Française d'Endocrinologie, 1932, X, 429.

1933

7. **Action des eaux sulfatées calciques sur les effets réflexes des variations de pression au niveau des sinus carotidiens.**
   (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
   Bull. Acad. Méd., 17 janvier 1933, CIX.

8. **Pancréas et réflexe de Héring.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, 262.

9. **Etude physiologique du mode d'action de l'eau de Saint-Colomban sur la pression artérielle.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
Bull. Acad. Méd., 7 février 1933, CIX.

10. **Vagotonine et effets adrénalinogènes de l'asphyxie.**
(En collaboration avec L. Merklen.)
C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, 1353.

11. **Spécificité de l'action de la vagotonine sur les effets adrénalinogènes de l'excitation du splanchnique.**
(En collaboration avec L. Merklen et M. Vidacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, 1.355.

12. **Vagotonine et efficacité de l'adrénaline.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, 1628.

13. **Influence de certaines excitations centripètes sur l'activité réflexe vagale.**
(En collaboration avec D. Santenoise, Y. Porc'her et M. Vidacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1933, CXIII, 1223

14. **Influence de la vagotonine sur les effets réflexes des variations de pression au niveau des sinus carotidiens.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, 1225.

15. **Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur.**
(En collaboration avec L. Merklen et M. Vidacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1933, CXIV, 606.

16. **Les bases physiologiques du traitement de l'hypertension par la vagotonine.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch.)
Presse Médicale, 1933, 11, 1, 745.

17. **Etude électrophysiologique de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline sur l'excitabilité des appareils sympathiques périphériques.**
(En collaboration avec V. Bonnet et A. Richard.)
C. R. Soc. Biol., 1933, CXIV, 1009.

1935

18. **Vagotonine et efficacité cardio-modératrice de l'acétylcholine.**
    (En collaboration avec L. Merklen et R. Granopierre.)
    C. R. Soc. Biol., 1935, CXVIII, 1562.

19. **Action des sécrétions internes du pancréas sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du nerf laryngé supérieur.**
    (En collaboration avec L. Merklen et R. Granopierre.)
    C. R. Soc. Biol., 1935, CXVIII, 1565.

20. **Vagotonine et système organo-végétatif.**
    Thèse pour le Doctorat en Médecine, juillet 1935 (519 pages, 117 figures, N. Maloine, éditeur, Paris).

21. **Recherches sur le mode d'action des eaux minérales sulfatées calciques sur la motricité intestinale.**
    (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, E. Stankoff et M. Vioacovitch.)
    Bull. Acad. Méd., 30 juillet 1935, CXIV, 162.

22. **Etude physiologique du mode d'action de la cure de Plombières sur la motricité intestinale.**
    (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, R. Grandpieare et M. Vidacovitch.)
    Communication au Congrès des Colites de Plombières-les-Bains, 11, 12 et 13 septembre 1935.

1936

23. **Action stimulante de la sécrétine sur la sécrétion de la vagotonine par le pancréas.**
    (En collaboration avec L. Merklen et R. Granopierre.)
    C. R. Soc. Biol., 1936, CXXI, 925.

24. **Action stimulante de la poudre d'estomac de porc sur la sécrétion de la vagotonine par le pancréas.**
    (En collaboration avec D. Santenoise, P.-L. Drouet et M. Vidacovitch.)
    C. R. Soc. Biol., 1936, CXXI, 927.

25. **Rôle du foie dans la régulation de la vagotoninémie.**
    (En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, R. Granopierre et M. Vidacovitch.)
    C. R. Soc. Biol., 1936, CXXI, 1258.

26. **Cures sulfatées calciques et pression artérielle.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, R. Granopierre et M. Vioacovitch.)
La Presse Thermale et Climatique, 15 avril 1936, 228.

27. **Cures sulfatées calciques et motricité intestinale.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, E. Stankoff et M. Vidacovitch.)
Paris-Médical, 18 avril 1936, 327.

28. **Vagotonine et adrénalinémie.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen et M. Vioacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1936, CXXI, 1567.

29. **Enregistrement graphique de la pression pleurale au cours du pneumothorax thérapeutique.**
(En collaboration avec P. Simonin.)
C. R. Soc. Biol., 1937, CXXIV, 130.

1937

30. **Abcès du poumon traité par pneumothorax.**
(En collaboration avec P. Simonin.)
Société de Médecine de Nancy, 27 janvier 1937. *Revue Médicale de Nancy*, 15 mars 1937.

31. **Quelques aspects sociaux de la tuberculose pulmonaire.**
Echo Médical Lorrain, avril 1937.

32. **La tuberculose incipiente de l'âge mûr chez l'homme.**
Mémoire déposé pour le prix Grand'œury-Fricot 1937.
Prix Grand'œury-Fricot 1937.

33. **Cures sulfatées calciques et fonction biliaire.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, R. Granopierre et M. Vidacovitch.)
L'Est Thermal et Climatique, juillet-septembre 1937.

34. **Effets de l'ablation du pancréas sur la teneur du sang en hématies.**
(En collaboration avec D. Santenoise, R. Grandpierre et M. Vidacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, 354.

35. **Etude sur l'intestin isolé du lapin, de l'efficacité de l'adrénaline et de l'acétylcholine, après administration de vagotonine.**
(En collaboration avec L. Hennequin.)
C. R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, 352.

36. **Action de la vagotonine sur l'intensité de la spléno-contraction adrénalinique.**
(En collaboration avec R. Granopierre.)
C. R. Soc. Biol., 1937, CXXVI, 347.

37. **Effets des cures sulfatées calciques sur la fonction biliaire.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, R. Granopierre et M. Vioacovitch.)
Ann. de la Soc. d'Hydrol. et de Climatol. de Paris, 15 nov. 1937, LXXIX, 18.

1938

38. **Affections pulmonaires latentes révélées par bronchographie lipiodolée.**
(En collaboration avec P. Simonin.)
Société de Médecine de Nancy, 26 janvier 1938.
Revue Médicale de Nancy, 1938, 341.

39. **Disparition spontanée de brides pleurales au cours du pneumothorax artificiel.**
(En collaboration avec P. Simonin.)
Société de Médecine de Nancy, 26 janvier 1938.
Revue Médicale de Nancy, 345.

40. **Action hypotensive de quelques eaux minérales de l'Est de la France.**
(En collaboration avec D. Santenoise, L. Merklen, R. Granopierre et M. Vidacovitch.)
Paris Médical, 16 avril 1938, 322.

41. **Cavernes tuberculeuses de la base. — Indications thérapeutiques.**
(En collaboration avec P. Simonin et P. Gayet.)
Société de Médecine de Nancy, 23 février 1938.
Revue Médicale de Nancy, 1938, 441.

42. **Action de la vagotonine sur les effets respiratoires de l'excitation du bout central du nerf pneumogastrique.**
(En collaboration avec M. Vioacovitch et R. Grandpierre.)
C. R. Soc. Biol., CXXIX, 1938, 143.

43. **Action de la vagotonine sur la ventilation pulmonaire.**
(En collaboration avec D. Santenoise, R. Granopierre et M. Vidacovitch.)
C. R. Soc. Biol., 1938, CXXIX, 253.

44. **Kystes géants du poumon.**
(En collaboration avec P. SIMONIN, E. ABEL et R. GRANDGÉRARD.)
Société de Médecine de Nancy, 20 juillet 1938.
Revue Médicale de Nancy, 1938, 851.

45. **Influence de la vagotonine sur le contrôle réflexe de la respiration.**
(En collaboration avec D. SANTENOISE, M. VIDACOVITCH et R. GRANDPIERRE.)
C. R. Soc. Biol., 1938, CXXIX, 448.

46. **Action de la vagotonine sur l'effet respiratoire de l'excitation faradique du nerf de Héring.**
(En collaboration avec R. GRANDPIERRE.)
C. R. Soc. Biol., 1938, CXXIX, p. 535.

47. **Action de la vagotonine sur les effets respiratoires provoqués par l'occlusion temporaire des carotides primitives.**
(En collaboration avec R. GRANDPIERRE.)
C. R. Soc. Biol., 1938, CXXIX, 536.

48. **Action de la vagotonine sur les apnées réflexes dues à l'irritation chimique des voies respiratoires supérieures.**
(En collaboration avec D. SANTENOISE, R. GRANDPIERRE et M. VIDACOVITCH.)
C. R. Soc. Biol., 1938, CXXIX, 817.

1939

49. **Action de la vagotonine sur la ventilation pulmonaire après section des principales afférences nerveuses respiratoires.**
(En collaboration avec R. GRANDPIERRE et M. VIDACOVITCH.)
C. R. Soc. Biol., 1939, CXXX, 324.

50. **Action de la vagotonine sur l'effet vaso-dilatateur consécutif à l'injection intraveineuse d'histamine.**
(En collaboration avec R. GRANDPIERRE.)
C. R. Soc. Biol., 1939, CXXX, 345.

51. **Action de la vagotonine sur la sensibilité du centre respiratoire au CO^2.**
(En collaboration avec R. GRANDPIERRE, E. STANKOFF et M. VIDACOVITCH.)
C. R. Soc. Biol., 1939, CXXX, 503.

52. **Sensibilité de la réaction cutanée à l'histamine et vagotonine.**
(En collaboration avec L. SPILLMANN, J.-L. CRÉHANGE et J. DAVID.)
Soc. de Biol. de Nancy, 28 février 1939.

53. **Action de la vagotonine sur les effets respiratoires provoqués par la caféine et la lobéline.**
(En collaboration avec R. Grandpierre.)
C. R. Soc. Biol., 1939, CXXX, 718.

TRAVAUX DIDACTIQUES

Etude physiologique du mode d'action de la cure de Plombières sur la motricité intestinale.
(En collaboration avec D. Santendise, L. Merklen, R. Grandpierre et M. Vidacovitch.)
Rapport au Congrès des Colites à Plombières, 12 septembre 1935, tome II, p. 325-386. Ouvrage publié par la Compagnie des Thermes de Plombières (1936).

Cures sulfatées calciques et pression artérielle.
(En collaboration avec D. Santendise, L. Merklen, R. Grandpierre et M. Vidacovitch.)
In **Contribution à l'étude des spasmes vasculaires.**
Ouvrage publié sous la direction du Professeur M. Villaret et du Professeur agrégé Justin-Besançon, p. 60-106. — L'Expansion Scientifique Française, éditeur, Paris, 1937.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE AUX THÈSES DE :

LOUYOT (P.). — Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémiante de la vagotonine (Nancy, 1931).

MASSOULIER (J.). — Contribution à l'étude de l'action de la vagotonine sur le pneumogastrique (Paris, 1931).

JOCCOTTON (R.). — Contribution à l'étude de l'administration des hormones pancréatiques par la voie entérale (Paris, 1932).

MASSOT (J.-L.). — De l'action de quelques eaux minérales vosgiennes sur le système nerveux végétatif (Nancy, 1932).

MORELLE (E.). — Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine (Nancy, 1932).

SEIDNER (L.). — Contribution à l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et de certains extraits pancréatiques (Paris, 1933).

NETTRE (C.). — Preuves physiologiques du caractère hormonal de la vagotonine (Nancy, 1934).

HOUILLON (A.-M.). — Action de la vagotonine sur le rythme cardiaque (Nancy, 1935).

GARDIEN-JOURD'HEUIL (M.-P.). — La vagotonine dans les états anxieux (Lyon, 1935).

MORELLE (C.). — Cures sulfatées calciques et motricité intestinale (Nancy, 1935).

VERNIER (R.). — Action de la vagotonine sur la sensibilité au choc peptonique (Nancy. 1936).

RICHON (J.). — Les spasmes vasculaires dans le domaine obstétrical : Etude clinique et physiologique (Nancy, 1937).

DANSAC (J.). — Contribution à l'étude des éphédrines (Thèse pharmacie, Nancy, 1936).

ROCHE (M.). — Cures sulfatées calciques et secrétion biliaire (Paris, 1937).

DAVID (J.). — Contribution à l'étude expérimentale de la sensibilité de la réaction cutanée à l'histamine (Nancy, 1939).

Les recherches que nous poursuivons depuis 1929 ont été, pour la plupart, entreprises sous la direction de notre Maître, le Professeur SANTENOISE.

En effet, dès le début de notre scolarité, nous fûmes admis à participer aux travaux qui se poursuivent sous sa direction.

C'est ainsi que nous fûmes admis à étudier tout particulièrement les rapports qui unissent le système organo-végétatif et les glandes endocrines et que l'isolement de l'hormone pancréatique régulatrice de l'activité du système nerveux végétatif, la vagotonine, nous a conduit à en étudier l'action sur les principales fonctions organiques. De ce fait, nous avons pu, au cours de nombreuses expériences d'ordres divers, nous familiariser avec de multiples techniques expérimentales, dont nous avons longuement rapporté le détail dans notre thèse.

L'application des techniques physiologiques à l'Hydrologie expérimentale a été le point de départ de fructueux travaux hydrologiques, poursuivis tant au Laboratoire de Nancy qu'aux griffons mêmes des sources, en particulier au Laboratoire d'Hydrologie de Vittel.

Au cours de notre stage d'interne, puis à l'occasion de nos fonctions de Chef de Clinique à l'Hôpital-Sanatorium Villemin, dans le service de M. le Professeur SIMONIN, nous avons été amené à nous intéresser plus particulièrement à l'étude de la phtisiologie.

L'exposé de nos travaux comprend ainsi trois grands chapitres :

— Physiologie expérimentale;

— Physiologie appliquée;

— Travaux cliniques.

PREMIERE PARTIE

PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

I - SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

Vagotonine et système organo-végétatif (20).
Thèse, Nancy, 1935.

Nous avons pu participer, depuis 1930, aux travaux d'ordres divers qui ont permis, sous la direction de notre Maître, le Professeur Santenoise, d'étudier l'action de la vagotonine, hormone pancréatique régulatrice de l'activité nerveuse végétative, sur les différentes fonctions, et d'en préciser les mécanismes d'action.

Pour notre part, c'est tout particulièrement l'étude du système nerveux végétatif qu'il nous a été donné d'entreprendre et nous avons eu, pour notre thèse, l'occasion de réunir, de compléter et de mettre au point de nombreux documents expérimentaux relatifs à l'action de la vagotonine sur le système organo-végétatif.

Le rappel de ces travaux fera l'objet de la première partie de cet exposé. Nous envisagerons successivement :

— La réflectivité végétative;

— Le tonus végétatif;

— L'efficacité des substances sympathico et parasympathicomimétiques.

Nous terminerons en indiquant les rapports étroits qui nous paraissent exister entre l'état physiologique du système végétatif et les diverses réactions histaminiques.

A. — RÉFLECTIVITÉ VÉGÉTATIVE

Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur (15).

Action des sécrétions internes du pancréas sur l'effet cardio-modérateur réflexe du nerf laryngé supérieur (19).

On sait, depuis les travaux de François-Franck que, chez le chien et le chat, l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur provoque le plus souvent un arrêt réflexe du cœur ou un notable ralentissement, les deux pneumogastriques étant intacts; la section des pneumogastriques ou l'atropinisation de l'animal supprime les effets cardio-modérateurs de l'excitation, ce qui démontre le caractère vagal de cette action.

Pour l'étude de ce réflexe, nous avons utilisé la technique suivante: le nerf était soigneusement isolé loin de la bifurcation carotidienne ainsi que du pneumogastrique afin d'éviter la diffusion de l'excitation, soit vers le sinus carotidien, soit vers le pneumogastrique lui-même; le bout central du nerf, préalablement lié et sectionné assez loin vers la périphérie, était chargé sur une électrode excitatrice et la plaie refermée pour éviter le dessèchement du nerf.

Notons qu'il faut employer des excitations assez fortes pour obtenir un effet cardio-modérateur marqué.

Nous avons recherché les modifications qu'apportent à cet effet cardio-modérateur, chez le chien chloralosé, l'administration de vagotonine et d'insuline, et dans d'autres séries d'expériences, également chez le chien chloralosé, d'une part la pancréatectomie, et, d'autre part, l'administration à l'animal ainsi dépancréaté, soit de vagotonine, soit d'insuline.

Chez le chien chloralosé, l'administration de vagotonine est suivie :

a) D'un abaissement du seuil de l'excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur nécessaire pour provoquer la cardiomodération;

b) D'une augmentation souvent intense des effets cardio-modérateurs pour des excitations faradiques identiques.

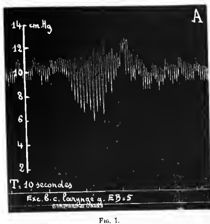


Fig. 1.

Chien chloralosé : inscription de la pression carotidienne. — Excitation du bout central du nerf laryngé supérieur, avant administration de vagotonine.

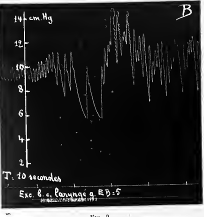


Fig. 2.

Même animal : même excitation du bout central du nerf laryngé supérieur, après administration de vagotonine ; augmentation considérable de l'effet cardio-modérateur.

Par contre, l'administration d'insuline, quelle que soit la dose employée (pourvu que cette insuline soit absolument exempte de vagotonine) ne nous a jamais amenés à observer de modification des effets cardio-modérateurs de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur.

Chez le chien chloralosé dépancréaté suivant la technique de HEDON, l'ablation du pancréas est suivie pour une même intensité d'excitation d'une diminution considérable et parfois même de la disparition totale de la cardiomodération provoquée par excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur.

Après administration de vagotonine à l'animal ainsi dépancréaté, on voit réapparaître l'action cardio-modératrice réflexe de l'excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur. Souvent même, pour une intensité d'excitation identique, cette action cardio-modératrice devient alors nettement plus marquée qu'avant pancréatectomie.

Par contre, si à l'animal dépancréaté, chez lequel l'ablation du pancréas a fait disparaître l'effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur, on injecte une insuline exempte de vagotonine, cette administration d'insuline n'est jamais suivie du retour de l'action modératrice réflexe de l'excitation dudit nerf.

Pancréas et réflexe de Héring (8).

L'action régulatrice exercée par le pancréas sur l'activité fonctionnelle des centres pneumogastriques a été démontrée dès 1925 par les recherches de GARRELON, SANTENOISE et LE GRAND (1). Ces auteurs ont établi que l'ablation du pancréas est régulièrement suivie d'une diminution de l'excitabilité réflexe vagale, qui peut retrouver son intensité antérieure par transfusion, à l'animal dépancréaté, de sang efférent du pancréas ou même de sang artériel d'un donneur vagotonique.

Toutefois, la valeur du test utilisé au cours de ces expériences pour étudier l'excitabilité réflexe vagale — à savoir le réflexe oculocardiaque — étant discutée par certains, nous avons cru utile d'entreprendre une nouvelle série de recherches en interrogeant l'excitabilité

(1) GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), et LE GRAND (A.). — Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité du pneumogastrique (C. R. Soc. Biol., 1925, 1239).

fonctionnelle des centres pneumogastriques par un réflexe dont la valeur n'est mise en doute par personne, le réflexe de Héring.

On sait en effet que l'excitation du nerf de Héring provoque, à côté d'effets dépresseurs non supprimés par la vagotomie ou l'atropinisation, un effet cardiomodérateur vagal.

H. Benard et F. P. Merklen (1) ayant montré que la vagotonine abaisse le seuil de l'excitabilité de ce réflexe cardiomodérateur et augmente son efficacité, nous avons, après avoir confirmé en tous points les résultats de ces auteurs, pensé que si cet effet n'est pas seulement pharmacodynamique, mais véritablement hormonal, des expériences d'ablation du pancréas et de transfusion conduiraient à des résultats du même ordre que ceux signalés en 1925.

1° *Effet de la pancréatectomie sur l'excitabilité réflexe vagale du nerf de Héring.*

Nous avons régulièrement constaté que l'ablation du pancréas pratiquée suivant la technique de E. Hedon est suivie plus ou moins rapidement suivant les animaux, d'une élévation du seuil d'excitabilité faradique de l'effet cardio-modérateur du réflexe de Héring mesuré à la bobine de Du Bois Reymond et d'une diminution de l'intensité de cet effet même pour des écartements de bobine donnant l'effet maximum.

2° *Effet de la transfusion du sang veineux pancréatique sur l'excitabilité réflexe vagale du nerf de Héring.*

a) La transfusion de sang veineux efférent du pancréas d'un donneur à réflexe oculo-cardiaque positif est régulièrement suivie — que la transfusion soit effectuée soit à la seringue de Jubé, soit mieux, par anastomose pancréatiquo-jugulaire, — chez l'animal récepteur préalablement dépancréaté (chez lequel l'excitabilité réflexe avait ainsi diminué) d'un accroissement considérable des effets cardio-modérateurs du réflexe de Héring déclenché par excitation faradique à la bobine de Du Bois Reymond : le seuil s'abaisse à nouveau et l'effet cardio-modérateur s'accroît. On obtient d'ailleurs souvent, à la suite de cette transfusion, une excitabilité réflexe plus marquée même qu'avant pancréatectomie lorsque le donneur est plus vagotonique que le récepteur avant sa dépancréatisation.

(1) Bénard (H.) et Merklen (F.-P.). — Vagotonine et nerf de Héring (C. R. Soc. Biol, 1932, CX, 521).

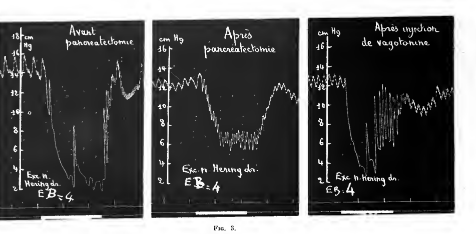


Fig. 3.

Chien chloralosé : inscription de la pression artérielle.

A

Excitation du nerf de Héring : effet cardio-modérateur net.

B

Même excitation du nerf de Héring, après pancréatectomie : effet cardio-modérateur très diminué.

C

Même excitation du nerf de Héring, après administration de vagotonine : effet cardio-modérateur à nouveau très net.

On peut obtenir chez le chien dépancréaté le même accroissement de l'excitabilité réflexe vagale par injection non plus de sang veineux, mais de sérum provenant soit du sang veineux d'un donneur vagotonique, soit du sang veineux prélevé chez le même animal avant pancréatectomie.

3° *Effet de la transfusion de sang carotidien sur l'excitabilité réflexe vagale du nerf de Héring.*

En effectuant des transfusions non plus de sang efférent du pancréas, mais de sang circulant, on obtient des résultats du même ordre établissant que la substance déversée par le pancréas passe bien sous une forme active dans la circulation générale.

4° *Effet de la vagotonine chez le chien dépancréaté.*

Ayant constaté que l'injection de vagotonine chez l'animal dépancréaté dont l'excitabilité réflexe vagale est diminuée donne des effets identiques, en ce qui concerne le réflexe oculo-cardiaque, et l'effet cardio-modérateur du réflexe de Héring, à ceux de la transfusion de sang veineux pancréatique ou de sang circulant, et que, par contre, l'injection d'insuline ne produit aucun de ces effets, nous sommes en droit de penser que c'est par la vagotonine que le pancréas exerce son action régulatrice sur l'activité fonctionnelle des centres pneumogastriques.

∴

Ces résultats permettent de conclure que le pancréas exerce une action régulatrice importante sur l'activité réflexe des centres pneumogastriques; d'autre part, ils apportent de nouveaux arguments pour la démonstration du caractère hormonal de la vagotonine.

Influence de la vagotonine sur les effets réflexes des variations de pression au niveau des sinus carotidiens (14).

HÉRING a montré que le sinus carotidien (renflement bulbaire à l'origine de la carotide interne) était le point de départ de réflexes qui, concurremment à ceux qui partent de la zone aortique et qui sont transmis par les nerfs dépresseurs de Cyon, exercent une influence importante et continue sur l'activité fonctionnelle de l'appareil cardiovasculaire.

En effet, l'excitation mécanique ou électrique du nerf de Héring, ou mieux la distension intrasinusale, déclenchent des réflexes cardiomodérateurs et vasodilatateurs, comparables à ceux que déclenche l'excitation du nerf de Cyon.

On sait que l'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation souvent considérable des effets d'une excitation faradique suffisamment intense du nerf de Héring .

La constitution anatomique et morphologique particulière des zones réflexogènes sinocarotidiennes permet l'utilisation commode et facile de l'excitant physiologique normal des récepteurs vaso-sensibles situés dans la paroi des sinus, qui est en effet la pression endosinusale, condition rarement remplie en expérimentation.

En effet, l'isolement en cul-de-sac du sinus carotidien permet de faire varier à l'intérieur du sinus la pression et d'étudier l'intensité des réponses réflexes en rapport avec le niveau de la pression endosinusale.

La technique de la distension du sinus que nous employons, est inspirée de celles décrites par E. MOISSEJEFF, E. KOCH, C. HEYMANS, etc.

La préparation de la région du sinus carotidien est effectuée comme pour la préparation du nerf de Héring. Une fois la région complètement dégagée, on lie toutes les branches artérielles de la division carotidienne, en respectant soigneusement l'innervation sinusale. Comme il est souvent difficile, sinon impossible, de lier absolument tous les vaisseaux émanant du sinus, il est avantageux de se servir du procédé indiqué par C. HEYMANS (1933) pour obturer complètement toutes les branches du sinus; on fait une suspension de poudre de lycopode dans du sérum de Ringer-Locke à 37°-38° et on l'injecte dans le sinus à l'aide de la canule insérée dans le bout périphérique de la

carotide primitive préalablement liée. Au bout de quelques minutes, les petits vaisseaux du sinus sont complètement embolisés, et il suffit de laver le sinus avec le sérum de Ringer-Locke tiédi à la température du corps en laissant sortir le liquide par une canule insérée dans le bout central de la carotide externe ou de la linguale.

La distension du sinus était effectuée de la manière suivante : par la canule de François-Franck insérée dans la carotide primitive, on fait arriver le liquide de Ringer-Locke d'un réservoir constitué par une ampoule à brome de 200 cc. environ, maintenue sur le plan du sinus. Le tube d'écoulement inférieur de cette ampoule est en connexion, à l'aide d'un tube de caoutchouc à vide, avec une autre am-

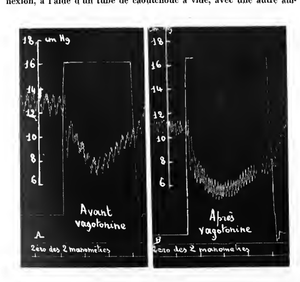


Fig. 4.

Chien chloralosé : inscription de la pression carotidienne; préparation du sinus carotidien en cul-de-sac.

A

Distension du sinus carotidien : pas d'effet cardio-modérateur net.

B

Même distension du sinus, après administration de vagotonine : effet cardio-modérateur net.

poule à brome remplie de mercure accrochée sur un pied universel de Boulitte et susceptible d'être déplacée dans le sens vertical suivant une échelle centimétrique. Chaque variation du niveau de cette ampoule était suivie d'une modification de pression dans tout le système, et par conséquent de la pression à l'intérieur du sinus. Ces variations de pression intrasinusale sont inscrites au kymographe de Ludwig par l'intermédiaire d'une canule de François-Franck insérée dans le bout central de la carotide externe.

Pour les expériences de longue durée, le système décrit reçoit une adaption spéciale permettant l'irrigation continue du sinus dans l'intervalle des excitations. Dans ce but, la tubulure latérale de la canule de François-Franck insérée dans la carotide primitive, sert à l'arrivée du liquide de Ringer-Locke provenant d'un réservoir de deux litres dans lequel on faisait barboter lentement de l'oxygène. Le liquide de perfusion s'écoulait du sinus goutte à goutte par la tubulure latérale de la canule de la carotide externe. Un jeu de pinces de Mohr permettait d'établir ou de supprimer à volonté la circulation dans l'un ou l'autre système. Les deux systèmes, celui de distension ainsi que celui de perfusion, sont maintenus rigoureusement à la température du corps de l'animal. A ce sujet, il paraît important de noter que la perfusion ou la distension du sinus par un liquide froid ou trop chaud abolit très rapidement la sensibilité du sinus.

A l'aide de cette technique, il est aisé de démontrer l'effet de l'administration de la vagotonine.

Là encore, on constate, comme pour l'excitation faradique, deux ordres de faits :

1° La même pression intrasinusale est régulièrement suivie, après vagotonine. d'une augmentation importante des effets cardio-modérateurs. Souvent, alors que la distension avant vagotonine ne provoque preque aucun effet cardio-modérateur appréciable, après vagotonine, la même distension provoque un effet cardio-modérateur non seulement beaucoup plus net, mais aussi beaucoup plus durable.

2° Le seuil de cet effet apparaît après vagotonine pour une distension nettement inférieure à celle qui est nécessaire avant la vagotonine.

Influence de certaines excitations centripètes sur l'activité réflexe vagale (13)

Au cours des recherches que nous avons effectuées sur les réflexes dépresseurs de Cyon et de Héring, nous avons assez régulièrement étudié, parallèlement aux effets réflexes déclenchés par l'excitation des nerfs de Héring et de Cyon les effets de la compression des globes oculaires.

A plusieurs reprises, nous avons pratiqué la recherche du réflexe oculo-cardiaque peu de temps après l'excitation du nerf de Héring.

Nous avons été frappés de constater que, généralement les effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires étaient nettement plus marqués peu après excitation des nerfs de Héring qu'avant cette excitation ou lorsque le réflexe oculo-cardiaque était pris assez longtemps après l'excitation du nerf de Héring.

Ce fait nous a paru mériter d'être étudié de plus près, car il semble montrer que la réponse réflexe du centre pneumogastrique à une excitation centripète déterminée paraît pouvoir être augmentée lorsque d'autres excitations centripètes ont été antérieurement portées sur le centre.

Dès lors, se posait en effet la question de savoir si la réflectivité des centres nerveux végétatifs n'obéissait pas, tant pour les phénomènes d'inhibition que pour les phénomènes de dynamogénie et de facilitation, à des lois semblables à celles qui dominent le fonctionnement du système nerveux de la vie de relation.

1° Nous avons tout d'abord répété l'expérience déjà ancienne de Bayliss montrant que pendant l'excitation d'un nerf de Cyon, l'excitation de l'autre nerf de Cyon provoque l'accentuation de la chute de pression qui se maintient à cette valeur minima même lorsqu'on cesse l'excitation du second nerf de Cyon.

2° Nous avons constaté que la compression des globes oculaires chez les animaux à réflexe oculo-cardiaque peu marqué avant l'expérience, provoquait régulièrement des effets cardio-modérateurs considérables lorsque l'on portait en même temps des excitations infraliminaires (pour l'effet cardio-modérateur tout au moins) au nerf de Héring soigneusement isolé.

Les résultats sont particulièrement nets lorsqu'on emploie pour l'excitation non point la bobine de Du Bois Reymond, mais la décharge de condensateur rythmée par un cylindre à cames suivant la technique de LAPICQUE.

3° Nous avons vérifié que ces excitations infra-liminaires semblent créer des conditions telles que l'excitabilité du centre vagal paraît accrue non seulement pendant l'application de ces excitations infra-liminaires, mais encore un moment après leur cessation :

a) Dans les minutes qui suivent ces excitations du nerf de Héring, on constate, ainsi que nous l'avons déjà dit plus haut, un accroissement souvent considérable des effets cardio-modérateurs du réflexe oculo-cardiaque;

b) Avec le nerf de Cyon, on observe un phénomène du même ordre. Après excitation d'un nerf de Cyon et cessation de l'excitation, on constate que l'excitation du nerf de Cyon du côté opposé produit des effets cardio-modérateurs particulièrement marqués;

c) Nous avons observé à plusieurs reprises, après des excitations infra-liminaires brèves et répétées du nerf de Héring, l'apparition d'arythmie cardiaque respiratoire chez des animaux antérieurement hypovagotoniques et ne présentant pas pour cette raison d'arythmie cardiaque respiratoire.

Ces faits semblent montrer que, dans le système nerveux de la vie végétative, on peut observer, comme dans le système nerveux de la vie de relation, non seulement des accroissements d'effets réflexes par des excitations concomitantes aboutissant au même centre (effets de dynamogénie), mais encore que des influx centripètes n'ayant déclenché aucune réponse périphérique visible, paraissent néanmoins capables de modifier l'activité réflexe du centre sur lequel ils ont été portés en créant des conditions rendant ce centre plus sensible pendant un certain temps à d'autres incitations et rendant plus efficaces ses réponses réflexes.

B. — TONUS VÉGÉTATIF

(Régulation de la pression artérielle.)

Vagotonine et effets dépresseurs des réflexes de Cyon et de Hering (3).
Action de la vagotonine sur le tonus vasculaire (2).
Vagotonine et régulation de la pression artérielle (4).
Vagotonine et régulation de la pression artérielle (6).
Les bases physiologiques du traitement de l'hypertension de la vagotonine (16).

Au cours des recherches poursuivies sur les propriétés physiologiques et pharmacodynamiques de la vagotonine, notre attention a été appelée par diverses constatations sur l'importance du rôle que

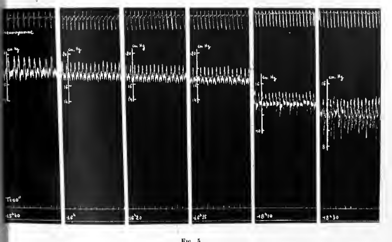


Fig. 5.

Chien chloralosé : Inscription de la pression carotidienne.

15 h. 40 avant injection de vagotonine	16 heures 10 minutes après injection.	16 h. 20 30 minutes après	16 h. 35 45 minutes après	18 h. 10 2 h. 20 après	18 h. 30 2 h. 40 après

paraît jouer cette hormone dans la régulation de la pression artérielle.

C'est ainsi que nous avons pu nous rendre compte que l'injection intraveineuse de vagotonine bien purifiée n'est jamais suivie, quelle que soit la dose employée, d'une chute immédiate de la pression artérielle.

Par contre, l'administration intraveineuse ou sous-cutanée de vagotonine est souvent suivie, chez le lapin, le chien et l'homme, d'une chute lente, progressive et durable de la pression artérielle.

La diminution de pression, portant à la fois sur la pression maxima et sur la pression minima, s'installe toujours lentement et progressi-

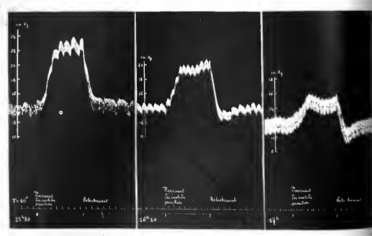


Fig. 6.

Chien chloralosé : Inscription de la pression carotidienne; nerfs pneumogastriques sectionnés.

15 h. 30 : Pincement des carotides; relâchement.

16 h. 10 : Pincement des carotides, 30 minutes après administration de vagotonine : diminution nette de l'effet vaso-constricteur.

17 heures : Pincement des carotides; 1 h. 20 après administration de vagotonine : diminution considérable de l'effet hypertenseur.

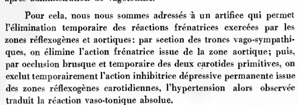
vement, pour atteindre son maximum quelquefois seulement au bout de plusieurs heures; elle ne dépasse jamais les limites physiologiques, même avec de très fortes doses, et n'est jamais suivie d'hypertension réactionnelle.

Nous avons dit précédemment que l'injection de vagotonine est suivie de l'augmentation des effets cardio-modérateurs consécutifs à l'excitation mécanique ou électrique des nerfs de Cyon et de Héring.

De plus, chez les animaux préalablement vagotomisés, on observe que l'injection de vagotonine est néanmoins suivie d'une augmentation notable de l'effet dépresseur; il y a donc, non seulement augmentation de l'excitabilité des centres pneumogastriques, mais encore des autres centres parasympathiques mis en jeu.



Nous avons de plus étudié les modifications du tonus vasculaire après administration de vagotonine.



Pour cela, nous nous sommes adressés à un artifice qui permet l'élimination temporaire des réactions frénatrices exercées par les zones réflexogènes et aortiques: par section des troncs vago-sympathiques, on élimine l'action frénatrice issue de la zone aortique; puis, par occlusion brusque et temporaire des deux carotides primitives, on exclut temporairement l'action inhibitrice dépressive permanente issue des zones réflexogènes carotidiennes, l'hypertension alors observée traduit la réaction vaso-tonique absolue.

On observe, dans ces conditions, que la vagotonine provoque une diminution lente, progressive et parfois même l'annulation de cet effet hypertenseur.

Ces faits soulignent l'importance des effets de la vagotonine sur la régulation de la pression artérielle, et permettent de préciser le mode d'action bien spécifique de cette hormone pancréatique.

La vagotonine semble intervenir dans la régulation de la pression artérielle :

a) En augmentant l'excitabilité vagale et, par suite, l'action cardio-modératrice vagale des réflexes dépresseurs de Cyon et de Héring;

b) En augmentant l'effet dépresseur proprement dit, non vagal, mais parasympathique, des réflexes de Cyon et de Héring;

c) En diminuant l'excitabilité et le tonus du sympathique en général, et le tonus vaso-moteur en particulier.

Réglant ainsi l'activité fonctionnelle de divers facteurs importants de la régulation de la pression artérielle, la vagotonine paraît pouvoir être un agent thérapeutique véritablement physiologique de certains états d'hypertension; elle a permis, en effet, d'obtenir de très intéressants résultats dans les formes d'hypertension liées à une diminution ou à une perturbation de l'activité fonctionnelle des facteurs régulateurs normaux de la pression artérielle.

C. — EFFICACITÉ DES SUBSTANCES SYMPATHICO ET PARASYMPATHICOMIMÉTIQUES.

La constatation expérimentale de l'action exercée par la vagotonine sur divers éléments organo-végétatifs, et en particulier sur ceux qui interviennent dans la régulation de la pression artérielle, nous a amené à rechercher si cette hormone n'était pas capable de modifier l'allure des réactions de l'organisme à l'adrénaline et à l'acétylcholine.

Vagotonine et hypertension adrénalique (1).

Vagotonine et efficacité de l'adrénaline (12).

Vagotonine et adrénalinémie (28).

Nous avons entrepris une série d'expériences sur le chien et sur le lapin, en étudiant les modifications de la courbe de pression artérielle carotidienne ou fémorale, consécutive à l'injection intraveineuse de quantités diverses d'adrénaline chez des animaux témoins et chez des animaux ayant reçu préalablement de la vagotonine.

L'analyse des courbes d'hypertension adrénalinique ainsi enregistrées nous a permis de constater que la vagotonine exerce une influence certaine, en augmentant les diverses réactions de défense de l'organisme vis-à-vis de l'hypertension adrénalinique.

Chez des animaux témoins, chiens ou lapins, on note une curieuse relation entre l'allure des courbes post-adrénaliniques et l'excitabilité réflexe du vague mesurée avant administration de l'adrénaline.

Or, il est probable qu'il existe une relation entre la vagotoninémie physiologique des animaux et l'activité fonctionnelle de leur système parasympathique.

Chez des animaux témoins hypovagotoniques, l'effet vaso-constricteur consécutif à l'administration de vagotonine est nettement plus intense et plus prolongé que chez les animaux témoins nettement vagotoniques, à réflexe oculo-cardiaque positif.

En administrant de la vagotonine, nous avons observé un accroissement encore plus net et plus marqué des réactions de défense à l'hypertension adrénalinique.

Nous avons, dans cet ordre d'idées, effectué plusieurs types d'expériences.

a) Dans un premier groupe, nous avons comparé chez le même animal les courbes d'hypertension adrénalinique avant et après administration de vagotonine, en prenant soin de ne pratiquer la seconde injection d'adrénaline que plusieurs heures après la disparition des réactions provoquées par la première injection.

Nous avons ainsi pu constater que :

1° L'administration préalable de vagotonine ne paraît efficace sur l'hypertension adrénalinique que lorsqu'elle a provoqué des modifications nettes de l'activité fonctionnelle du système végétatif;

2° L'administration de vagotonine doit être effectuée un temps assez notable avant la seconde injection d'adrénaline;

3° Que l'injection de vagotonine pratiquée en même temps que l'injection d'adrénaline ne modifie pas la courbe d'hypertension adrénalinique, nouveau caractère différenciant nettement l'action régulatrice de la vagotonine sur la pression artérielle de l'action hypotensive des extraits d'organes, dont certains administrés à doses suffisantes peuvent, par leurs actions hypotensives immédiates propres, voiler l'action hypertensive de l'adrénaline.

La courbe d'hypertension adrénalinique semble, après administration préalable de vagotonine, présenter généralement des modifications de l'ordre suivant :

1° Elévation moindre de la maxima; 2° élévation nettement moindre de la minima; 3° action cardio-modératrice très marquée; 4° retour rapide à la normale.

Notons cependant que ces diverses modifications se manifestent chacune avec des intensités variables selon les animaux. Cela se conçoit aisément si l'on veut bien se rappeler la complexité des facteurs qui entrent en jeu dans les réactions de défense à l'hypertension, et adrénalinique en particulier.

L'administration de vagotonine modifie donc l'allure de la courbe de l'hypertension adrénalinique.

Par ailleurs, nous avons recherché si l'administration de vagotonine n'était pas suivie de modification du débit de l'adrénaline par les surrénales.

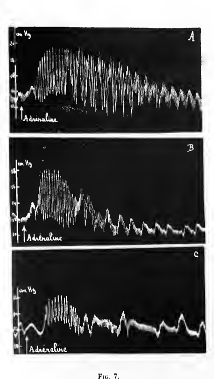


Fig. 7.

Chien chloralosé : inscription de la pression carotidienne.

A. — Injection intraveineuse de 1/400ᵉ de milligramme d'adrénaline par kilog.;

B. — Même injection d'adrénaline, 20 minutes après administration de vagotonine : effet hypertenseur déjà diminué;

C. — Même injection d'adrénaline, 2 heures 30 après administration de vagotonine : effet hypertenseur très diminué et très raccourci.

Or, nous avons pu constater, au moyen d'expériences d'anastomose surrénalo-jugulaires par la méthode de Tournade et Chabrol, au cours desquelles le chien donneur recevait de la vagotonine, qu'après dix à quinze minutes, on observait chez le chien donneur une chute lente et progressive de la pression; l'oncographie splénique chez le même animal traduit une dilatation nette de cet organe.

Par contre, on observe chez le récepteur des effets absolument inverses, traduisant l'augmentation du débit d'adrénaline.

Ainsi, l'administration de vagotonine produit une augmentation nette de l'adrénalinémie physiologique.

Elle paraît donc agir non point en neutralisant l'action hypertensive de l'adrénaline, mais en rendant plus sensibles les mécanismes de défense vis-à-vis de l'hypertension.

Vagotonine et effets adrénalinogènes de l'asphyxie (10).

Spécificité de l'action de la vagotonine sur les effets adrénalinogènes de l'excitation du splanchnique (11).

Au cours des recherches concernant les rapports entre l'adrénaline et la vagotonine, les excitations adrénalinogènes ont été également employées.

L'asphyxie était déterminée, chez le chien chloralosé et trachéotomisé, en faisant respirer l'animal en espace confiné par obturation pendant six à sept minutes du tube de caoutchouc (long de cinquante centimètres environ) aboutissant à la canule trachéale. Outre la pression carotidienne, on enregistrait les variations oncographiques de l'un des deux reins préalablement énervé (donc capable de réagir seulement aux facteurs humoraux pouvant intervenir au cours de l'asphyxie), ce rein énervé étant soit laissé *in situ*, soit transposé au cou.

a) Avant l'injection de vagotonine, l'asphyxie ainsi provoquée détermine, au bout de cinq à six minutes, un abaissement — parfois très intense — du tracé oncographique rénal, traduisant une diminution de volume de l'organe qui, étant donné l'énervation préalable, ne peut être attribuée qu'à la décharge d'adrénaline déclenchée par l'asphyxie;

b) Après injection de vagotonine, l'asphyxie ne provoque plus, pour le rein soustrait au contrôle nerveux, qu'une diminution de

volume considérablement atténuée et quelquefois même à peine perceptible.

Il semble légitime de conclure que l'injection préalable de vagotonine a pour résultat de diminuer l'efficacité des effets adrénalinogènes de l'asphyxie.

Les recherches de HERMANN, SANTENOISE, MERKLEN et VIDACOVITCH (1) ayant montré que l'administration de vagotonine est suivie d'une diminution nette des effets des excitations adrénalinogènes déclenchés par l'excitation du splanchnique, il nous a paru intéressant de vérifier si cette action était bien spécifique de la vagotonine.

Nous avons pu nous rendre compte que l'injection d'insuline ou d'angioxyl n'est pas suivie d'une diminution notable des effets adrénalinogènes de l'excitation du splanchnique.

Action de la vagotonine sur l'intensité de la spléno-contraction adrénalinique (36).

Pour préciser quelle était l'influence de l'administration de vagotonine sur la spléno-contraction déclenchée par l'injection d'adrénaline, nous avons enregistré, chez les chiens chloralosés, dont nous inscrivions la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig, le volume de la rate, incluse en partie après laparotomie, dans un oncographe de TOURNADE.

Dans ces conditions, nous avons pu nous rendre compte que l'administration de vagotonine atténue sensiblement la vaso-constriction splénique consécutive à l'injection intraveineuse de 1/400 de milligramme d'adrénaline par kilog. Cette atténuation n'est d'ailleurs jamais immédiate, mais s'établit lentement et progressivement.

Vagotonine et efficacité cardio-modératrice de l'acétylcholine (18).

Les recherches de SANTENOISE, MERKLEN et VIDACOVITCH (2) ayant montré que l'administration de vagotonine était suivie d'une

(1) HERMANN, SANTENOISE, MERKLEN et VIDACOVITCH. — Action de la vagotonine sur les effets de l'excitation du nerf splanchnique (C. R. Soc. Biol., 1933, CXII, 748).

(2) D. SANTENOISE, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH. — Vagotonine et efficacité de acétylcholine (C. R. Soc. Biol., 1934, CXIV, 1,166).

augmentation de l'efficacité vaso-dilatatrice de l'acétylcholine, nous sommes arrivés à des résultats du même ordre en ce qui concerne l'action cardio-modératrice.

1. Alors que normalement, chez le chien chloralosé, les doses intraveineuses d'acétylcholine nécessaire pour provoquer un ralentissement cardiaque net ne sont que très exceptionnellement inférieures à 0,1 mgr. par kilog, et atteignent le plus souvent 1/5 de mgr. par kilo, la quantité minima d'acétylcholine suffisante pour déclencher un effet cardio-modérateur appréciable atteint chez des animaux ayant préalablement reçu de la vagotonine un taux considérablement inférieur : 1/50 à 1/100 de mgr. par kilo.

L'administration de vagotonine paraît donc suivie d'un abaissement considérable du seuil cardio-modérateur de l'acétylcholine.

2. Chez le même animal, l'étude comparative des effets cardio-modérateurs d'une dose identique d'acétylcholine avant et après administration de vagotonine confirme ces observations.

a) La vagotonine abaisse notablement le seuil cardio-modérateur de l'acétylcholine;

b) Chez un même animal, une dose supraliminale identique d'acétylcholine provoque, après administration de vagotonine, une cardio-modération beaucoup plus marquée qu'avant.

Etude sur l'intestin isolé du lapin, de l'efficacité de l'adrénaline et de l'acétylcholine après administration de vagotonine (35).

Sous l'influence de la vagotonine, l'efficacité de l'acétylcholine, en ce qui concerne les effets vaso-dilatateur et cardio-modérateur de cette substance est considérablement augmentée, alors que l'efficacité de l'adrénaline, en particulier pour ses effets hypertenseurs et hyperglycémiants, est notablement diminuée.

Poursuivant ces recherches, nous avons entrepris l'étude de l'action de la vagotonine sur les effets intestino-moteur de l'acétylcholine et intestino-inhibiteur de l'adrénaline sur l'intestin isolé du lapin.

Nous avons enregistré, au moyen d'un myographe de Gautrelet, les mouvements pendulaires d'un segment intestinal prélevé dans la deuxième partie du duodénum du lapin. L'intestin était plongé dans

un récipient contenant 80 cc. de liquide de Tyrode, maintenu à 38° dans un thermostat.

Les solutions d'adrénaline et d'acétylcholine, préparées avec du liquide de Tyrode, étaient dosées de telle façon que les quantités de liquide adrénaliné ou acétylcholiné, utilisées pour un essai, n'excèdent pas 2 cc.; entre chaque essai, le liquide baignant l'intestin était changé à trois reprises.

Nous avons employé des segments d'intestin provenant d'animaux de poids à peu près semblables (3 kgs environ), tant pour les animaux témoins que pour les animaux préparés, dont les uns ne reçurent qu'une seule injection sous-cutanée de 1 mgr. de vagotonine deux heures avant d'être sacrifiés, les autres ayant reçu une injection de 1 mgr. par jour de vagotonine pendant neuf ou onze jours.

Dans ces conditions, nous avons obtenu les résultats suivants :

1. *Avec l'adrénaline :* a) *intestin de lapins témoins :* la dose d'adrénaline provoquant un effet inhibiteur appréciable sur les contractions intestinales des lapins témoins a été, dans la plupart des expériences, de 0,000.125 mgr.; b) *intestin de lapins préparés à la vagotonine :* l'intestin de ces animaux se montre le plus souvent moins sensible à l'action de l'adrénaline que celui des lapins témoins, surtout pour des doses faibles d'adrénaline. La dose de 0,000.125 mgr., efficace sur l'intestin des témoins, est souvent inefficace sur l'intestin des lapins ayant reçu de la vagotonine; si une action inhibitrice se manifeste avec cette dose d'adrénaline, elle est moins marquée que chez les témoins. La diminution de l'action de l'adrénaline se manifeste aussi bien chez les animaux n'ayant reçu qu'une seule injection de vagotonine que chez ceux traités pendant plusieurs jours avec cette hormone.

2. *Avec l'acétylcholine :* a) *intestin de lapins témoins :* la dose d'acétylcholine provoquant une augmentation du tonus intestinal paraît sensiblement constante; dans nos conditions expérimentales, elle est de 0,01 mgr.; b) *intestin de lapins préparés à la vagotonine :* l'intestin de ces animaux se montre considérablement plus sensible à l'action de l'acétylcholine que celui des lapins témoins. En effet, la dose de 0,000.125 mgr. d'acétylcholine, qui n'est jamais active sur l'intestin des témoins, s'est révélée efficace chez les animaux ayant reçu de la vagotonine.

L'augmentation de l'effet intestino-moteur est net, que les animaux aient reçu une seule injection de vagotonine ou qu'ils aient été préparés par des injections pendant plusieurs jours.

L'administration sous-cutanée de vagotonine au lapin provoque donc la diminution de l'effet intestino-inhibiteur de l'adrénaline et l'augmentation de l'action renforçatrice du tonus exercée par l'acétylcholine.

D. — HISTAMINE ET SYSTÈME ORGANO-VÉGÉTATIF

Action de la vagotonine sur l'effet vaso-dilatateur consécutif à l'injection intraveineuse d'histamine (50).

Sensibilité de la réaction cutanée à l'histamine et vagotonine (52).

On sait que l'administration de vagotonine est régulièrement suivie d'une plus grande sensibilité de l'organisme aux effets de l'acétylcholine et de la peptone; nous avons recherché si l'administration de cette hormone ne créait pas aussi des modifications de la sensibilité de l'organisme vis-à-vis de l'histamine.

Nous avons alors examiné les effets de l'injection intraveineuse d'histamine sur la pression artérielle, avant et après administration de vagotonine, chez le chien chloralosé.

Nous avons constaté tout d'abord qu'il existe de très importantes différences individuelles de sensibilité des animaux à l'histamine, et il nous a paru, dans l'ensemble, que les sujets plus sensibles et présentant des réactions intenses à l'histamine avaient une réflectivité réflexe vagale très marquée.

En déterminant avec précision par des injections successives, soit de doses croissantes, soit de doses décroissantes d'histamine, le seuil d'efficacité hypotensive, nous avons constaté d'une façon très régulière que l'administration de vagotonine était suivie, au bout d'un moment, d'un abaissement notable de ce seuil.

En comparant, avant et après administration de vagotonine, l'intensité des effets hypotenseurs d'une même dose d'histamine, nous avons régulièrement observé des effets plus intenses après vagotonine qu'avant administration de l'hormone.

La vagotonine paraît donc créer des conditions rendant l'organisme plus sensible à l'histamine.

On sait, d'autre part, que l'injection d'une solution de chlorhydrate d'histamine dans le derme provoque une réaction, connue sous le nom de « triple réaction de Lewis », qui comporte :

— Une rubéfaction locale;
— L'apparition d'un œdème localisé;
— Un érythème de la peau.

Il nous a paru intéressant de rechercher quelle serait l'influence, chez l'homme, sur l'intensité et la durée de la réaction après injection intra-dermique de 1/10.000 de milligramme d'histamine, de l'administration sous-cutanée d'histamine.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

a) Chez 27 sujets sur 42, l'administration préalable de vagotonine nous a permis d'obtenir une réaction à l'histamine plus intense et plus durable qu'auparavant.

— Chez deux sujets, la persistance de la réaction était seule augmentée.

Ainsi, dans 29 cas sur 42 (soit 69 %), l'administration préalable de vagotonine permet d'obtenir des intradermo-réactions à l'histamine plus marquées.

b) Les 13 autres cas (soit 31 %) avaient des intradermo-réactions sans modifications notables.

On sait que l'administration de vagotonine peut, par excitation de la sécrétion insulienne pancréatique, provoquer une baisse du taux de la glycémie et entraîner, par là même, une décharge d'adrénaline compensatrice, qui ramènera la glycémie à son taux normal.

Or, on connaît les relations étroites qui existent entre les réactions histaminiques et l'adrénaline.

Pour éliminer l'intervention de l'adrénaline, nous avons alors repris nos expériences chez les sujets réfractaires, en leur faisant absorber, avant administration de vagotonine, cinq grammes de glucose.

C'est ainsi que, chez quatre sujets dont la réaction histaminique n'avait pu être sensibilisée par la vagotonine, nous avons pu obtenir, après administration de cette hormone, une augmentation d'intensité et de durée de l'intradermo-réaction à l'histamine.

***

Il semble donc bien que diverses réactions à l'histamine puissent être modifiées sous l'action de l'administration de vagotonine, qui paraît nettement sensibiliser l'organisme vis-à-vis de ce produit.

II - RESPIRATION

(Vagotonine et respiration.)

Dès la découverte de l'insuline, quelques auteurs ont signalé qu'il se produisait, après administration de l'hormone, une augmentation de la fréquence respiratoire. Mais ce fait a été fréquemment controuvé.

Au cours de ces dernières années, les recherches entreprises ont permis de préciser l'étude de l'action de la vagotonine sur la respiration.

Nous avons constaté que l'administration de vagotonine parfaitement exempte d'insuline est suivie, aussi bien chez l'animal dépancréaté que chez l'animal normal, d'une augmentation de la ventilation pulmonaire.

L'administration de doses de vagotonine, variant de un à cinq milligrammes par kilog, chez le chien et le lapin, anesthésiés ou non,

est très régulièrement suivie de modifications de la fréquence, de l'amplitude et du débit respiratoire.

Généralement, l'augmentation de la *fréquence* est particulièrement nette, apparaissant deux minutes environ après l'injection intraveineuse de vagotonine.

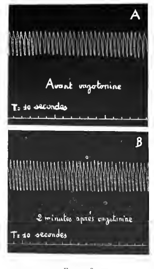


FIGURE 8.

Chien anesthésié au chloralose, dépancréaté : inscription des mouvements respiratoires au moyen d'un pneumographe de Paul Bert.

A. — Avant administration de vagotonine.

B. — Deux minutes après administration de 5 milligrammes par kilogr. de vagotonine : augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoires.

L'accélération du rythme respiratoire s'accentue une demi-heure à une heure après administration de l'hormone. L'interprétation de ce fait est assez délicate chez l'animal anesthésié, en raison de l'élimination progressive de l'anesthésique qui est suivie d'un accroissement parallèle de la ventilation pulmonaire.

L'amplitude des mouvements respiratoires est souvent augmentée,

mais quelquefois difficile à mettre en évidence d'une manière éclatante, avec les méthodes pneumographiques habituelles. L'augmentation d'amplitude porte sur l'ampliation costale et diaphragmatique.

Suivant les animaux et suivant les doses injectées, on obtient tantôt une augmentation de la fréquence, tantôt une augmentation de l'amplitude, et, assez souvent, une augmentation portant à la fois sur la fréquence et l'amplitude.

Mais, dans presque tous les cas, l'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation du *débit respiratoire*, traduisant une augmentation de la ventilation pulmonaire.

Très fréquemment, nous avons observé, à la suite de l'administration de vagotonine, et particulièrement chez les animaux profondément chloralosés, la *régularisation* très rapide de la respiration, lorsque celle-ci présentait le type périodique de Cheyne-Stokes.

Enfin, l'action de la vagotonine sur la respiration n'est pas une action passagère comme celle de divers agents pharmacodynamiques, la durée de l'effet respiratoire atteignant souvent plusieurs heures avec les doses précitées.

La vagotonine exerce donc une action rapide et intense sur la respiration.

L'action de la vagotonine étant bien établie, nous avons tenté d'analyser le mécanisme de l'action respiratoire de cette hormone.

Nous avons pour cela successivement envisagé :

— L'action de la vagotonine sur les effets respiratoires provoqués par l'excitation des principaux nerfs périphériques centripètes intervenant dans la régulation de la respiration;

— L'action de la vagotonine après suppression de toutes les afférences nerveuses du centre respiratoire;

— Enfin, le comportement du centre respiratoire lui-même, avant et après administration de vagotonine.

***

Le contrôle réflexe de l'activité des centres respiratoires est assuré par des influences diverses, et nous avons limité nos observations à l'étude de l'action de la vagotonine sur certains réflexes importants.

a) *Action de la vagotonine sur les réflexes respiratoires de Héring-Breuer.*

On sait que l'insufflation ou la distension pulmonaire déclenche un réflexe respiratoire caractérisé par un arrêt plus ou moins long en expiration, et qu'inversement l'affaissement expiratoire des poumons déclenche un réflexe inspiratoire (HÉRING et BREUER, 1868).

Nous avons étudié l'action de la vagotonine sur ces réflexes respiratoires chez le chien chloralosé et trachéotomisé, et nous avons constaté que, cinq à dix minutes après administration de vagotonine, on observe une diminution nette de la pause expiratoire obtenue par insufflation pulmonaire; parallèlement, on assiste à une augmentation nette et régulière de l'effet stimulant des mouvements respiratoires lorsqu'on pratique l'aspiration brusque de l'air pulmonaire.

Ainsi, l'administration de vagotonine est suivie d'une diminution nette de l'efficacité du réflexe de Héring-Breuer inhibiteur de la respiration et, par contre, d'une exagération du réflexe de Héring-Breuer stimulant de la respiration;

b) *Action de la vagotonine sur les effets respiratoires dus à l'excitation du bout central du nerf pneumogastrique.*

Nous avons étudié principalement, chez le chien chloralosé, l'influence de la vagotonine sur l'effet inhibiteur de la respiration par excitation faradique du bout central du nerf pneumogastrique.

L'administration de vagotonine a été suivie, chez la plupart des animaux, d'une diminution nette et progressive des effets respiratoires inhibiteurs de cette excitation.

En effet, on constate chez ces animaux, d'une part une élévation nette du seuil de l'effet inhibiteur à la suite de l'injection intraveineuse de vagotonine, et d'autre part, pour une même intensité, suffisante à déclencher une pause respiratoire pendant toute la durée de l'excitation, une atténuation plus ou moins considérable ou même une disparition de l'effet inhibiteur de la respiration.

Chez le lapin non anesthésié, la vagotonine diminue aussi très régulièrement l'effet respiratoire inhibiteur de l'excitation du bout central du nerf pneumogastrique. Ce fait nous paraît particulièrement intéressant à souligner, car il permet d'éliminer les causes inhérantes à l'anesthésie.

c) *Action de la vagotonine sur l'effet inhibiteur de la respiration par excitation faradique du nerf de Héring.*

De nombreux travaux ont montré que l'excitation électrique ou mécanique, soit des nerfs dépresseurs cardio-aortiques, soit de la région sino-carotidienne ou du nerf de Héring, était suivie de modifications respiratoires.

Nous avons pu observer que l'excitation faradique du nerf de Héring chez le chien chloralosé est susceptible de donner des réponses respiratoires variables suivant les animaux. Toutefois, chez l'animal correctement anesthésié, et surtout lorsque l'on prend la précaution d'éliminer les trois autres freins de la pression artérielle, l'excitation

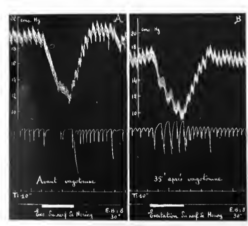


Figure 9.

Chien anesthésié au chloralose; nerfs pneumogastriques et nerf de Héring gauche sectionnés; électrode sur le nerf de Héring droit : inscription de la pression carotidienne et des mouvements respiratoires.

A. — Excitation du nerf de Héring droit : effet inhibiteur respiratoire net.

B. — Même excitation, 35 minutes après administration de 5 milligrammes par kilog. de vagotonine : effet inhibiteur respiratoire très diminué.

électrique du nerf de Héring restant seul intact provoque régulièrement un effet respiratoire inhibiteur.

Pour étudier l'action de la vagotonine sur cet effet inhibiteur, nous avons opéré, chez le chien chloralosé, à nerfs pneumogastriques préalablement sectionnés au cou; le nerf de Héring d'un côté était sectionné entre deux ligatures; de l'autre côté, il était soigneusement isolé et placé sur les électrodes excitatrices.

L'administration de vagotonine est suivie très régulièrement d'une atténuation nette de l'effet inhibiteur respiratoire déclenché dans ces conditions par l'excitation faradique du nerf de Héring.

d) *Action de la vagotonine sur les effets respiratoires provoqués par l'occlusion temporaire des carotides primitives.*

Nous avons également étudié l'action de la vagotonine sur l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des mouvements respiratoires provoquée par l'occlusion des carotides primitives.

Nous avons pu constater que l'administration de vagotonine est rapidement suivie d'une augmentation très nette de l'accélération de la respiration lors de l'occlusion des carotides primitives.

*
* *

L'étude de ces actions de la vagotonine sur les principaux réflexes respiratoires d'origine pulmonaire ou d'origine circulatoire montre que l'administration de vagotonine renforce les effets des réflexes

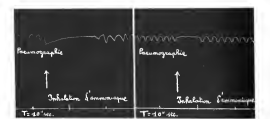


Figure 10.

Lapin ♀ de 2,700 kilogr.
Sans anesthésie : inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de Paul Bert.
Inhalation d'ammoniaque : apnée réflexe prolongée (12 secondes).

Lapin ♀ de 2,500 kilogr.
Sans anesthésie : inscription de la respiration au moyen d'un pneumographe de Paul Bert.
Inhalation d'ammoniaque : apnée réflexe très courte (cinq secondes).

facilitant la respiration et, au contraire, diminue les effets des réflexes inhibiteurs de la respiration.

Il nous a paru, de plus, intéressant de rechercher l'action de cette hormone sur certains *réflexes d'inhibition respiratoire provoqués par l'irritation chimique des voies respiratoires supérieures*, bien décrits ces dernières années par MAGNE, MAYER et PLANTEFOL.

Nous avons étudié l'action de la vagotonine sur les apnées réflexes provoquées par inhalation de chloroforme, d'ammoniaque et de brome chez le lapin, animal qui donne à ce point de vue les réactions les plus nettes et les plus importantes.

Nous avons pu ainsi constater que l'administration préalable de vagotonine empêche ou diminue considérablement la durée de l'apnée réflexe provoquée par l'irritation chimique des voies respiratoires.

∴

Ayant ainsi établi que l'administration de vagotonine est suivie de modifications importantes des réflexes respiratoires, il y avait lieu de se demander si cette hormone limitait son action au contrôle réflexe de la respiration, et nous avons été ainsi conduits à étudier les effets respiratoires de la vagotonine chez des animaux privés des principales afférences nerveuses respiratoires.

1° Chez le chien chloralosé, la vagotomie double n'empêche pas l'action respiratoire de la vagotonine;

2° La section des troncs vago-sympathiques ainsi que des nerfs de Héring n'empêche pas non plus les effets respiratoires de la vagotonine;

3° En ajoutant à la section des troncs vago-sympathiques et des nerfs de Héring, l'arrachement des ganglions stellaires, on n'empêche pas non plus les effets respiratoires de la vagotonine;

4° Par section progressive sous-bulbaire de la moelle, portant sur les cordons postérieurs et latéraux, et respectant les cordons antérieurs, nous avons supprimé les voies afférentes respiratoires, passant par les racines postérieures.

Chez des animaux ainsi préparés et chez lesquels avaient été aussi préalablement sectionnés les troncs vago-sympathiques et les nerfs de Héring, l'administration de vagotonine s'est encore montrée efficace sur la respiration.

La vagotonine est donc capable de provoquer des modifications de l'amplitude et de la fréquence respiratoires chez les animaux dont on a sectionné au préalable les principales afférences nerveuses respiratoires.

Toutefois, alors que chez les animaux à afférences nerveuses intactes, les modifications respiratoires se manifestent très rapidement après l'administration de vagotonine, nous avons observé qu'après section des voies afférentes, les modifications respiratoires déclenchées par la vagotonine n'apparaissent qu'assez longtemps après administration de l'hormone.

On ne peut donc attribuer les effets respiratoires immédiats de la vagotonine à une excitation directe des centres par cette hormone.

On pouvait se demander si ces modifications respiratoires tardives n'étaient pas la conséquence, soit de l'augmentation de la teneur du sang en CO^2, soit de l'abaissement de son pH, soit de son appauvrissement en oxygène.

Cette interprétation doit être rejetée, car il a été établi, chez l'animal anesthésié tout au moins (1), que l'administration de vagotonine est suivie d'une diminution du CO^2 du plasma, d'une augmentation du volume d'oxygène fixé et d'une élévation notable du pH du sang.

On est donc conduit à supposer que l'administration de vagotonine est suivie, après un certain temps, d'une modification de la sensibilité des centres respiratoires aux excitants chimiques ou physico-chimiques normaux, et de l'efficacité de ces excitants.

*
* *

Pour étudier les variations de l'excitabilité du centre respiratoire, nous avons observé et comparé les modifications de la ventilation qui surviennent lorsqu'on ajoute de l'acide carbonique à l'air inspiré par un animal, avant et après administration de vagotonine.

1° Nous avons d'abord cherché, chez des chiens anesthésiés au chloralose et respirant à travers un système de soupapes de Tissot le gaz d'un spiromètre, les concentrations de CO^2 qui, avant et après administration de l'hormone, doivent être mélangées à l'air pour provoquer une modification très légère de la ventilation pulmonaire

(1) D. Santenoise, E. Stankoff et M. Vidacovitch. — C. R. Soc. Biol., 1934, CXV, 795.

(effet seuil). Nous avons ainsi pu constater qu'il fallait, après administration de vagotonine, des concentrations de CO^2 notablement plus faibles dans le mélange gazeux inspiré, pour obtenir cet effet seuil.

2° Nous avons examiné ensuite si les accroissements de débit provoqués par l'inhalation d'atmosphères enrichies en CO^2 n'étaient pas rendus plus considérables pour des taux identiques de CO^2, par l'administration de vagotonine. Nous avons régulièrement constaté que l'administration de cette hormone accroissait dans des proportions importantes l'intensité des effets du CO^2, sur la ventilation pulmonaire.

Ces résultats absolument constants ont été retrouvés aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal à nerfs pneumogastriques et nerfs de Héring préalablement sectionnés.

Ainsi, l'administration de vagotonine, non seulement abaisse le seuil d'excitabilité du centre respiratoire au CO^2, mais encore accroît l'intensité des effets respiratoires provoqués par inhalation de CO^2.

Il nous a paru intéressant de vérifier si l'augmentation de sensibilité des centres respiratoires à leur excitant normal, sous l'influence de la vagotonine, pouvait être mise en évidence au moyen de substances pharmacodynamiques, dont l'action stimulante respiratoire est bien établie.

A cet effet, nous avons utilisé la lobéline et la caféine, et nous comparions l'action respiratoire de ces substances avant et après administration intraveineuse de vagotonine.

Nous avons ainsi pu constater qu'après administration de l'hormone, l'effet respiratoire provoqué par la *caféine* était plus intense qu'auparavant.

En ce qui concerne la *lobéline*, les travaux de Heymans, Bouckaert et Dautrebande, de Gayet et Quivy ont montré que cette substance provoque, à faible dose, chez le chien, une action stimulante sur la respiration, qui s'exercerait uniquement par l'intermédiaire des zones sino-carotidiennes.

Nous avons pu constater que, chez l'animal entier, l'administration de l'hormone est régulièrement suivie d'une nette augmentation de l'effet stimulant respiratoire de la lobéline.

De plus, nous avons vu que, chez l'animal à sinus carotidiens énervés, l'injection de lobéline qui, avant administration de vagotonine, ne produisait aucune stimulation respiratoire, est malgré tout suivie,

après administration de l'bormone, d'une accélération nette du rythme respiratoire.

L'administration de vagotonine est donc suivie d'une augmentation des effets stimulants respiratoires provoqués par injection intraveineuse de caféine et de lobéline, et ces effets s'observent, pour cette dernière substance, aussi bien chez l'animal entier que chez l'animal à sinus carotidiens énervés.

*
* *

Nos recherches ont donc permis de montrer que la vagotonine exerce une action rapide et intense sur la respiration, son administration étant suivie d'une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires, traduisant une nette augmentation du débit respiratoire.

Cette action s'exerce, d'une part, en renforçant les effets des réflexes facilitant et en diminuant les effets des réflexes inhibant la respiration, et, d'autre part, en abaissant le seuil d'excitation du centre respiratoire à son excitant physiologique.

III - LA RÉGULATION DE LA VAGOTONINÉMIE

Action stimulante de la secrétine sur la secrétion de la vagotonine par le pancréas (23).

Action stimulante de poudre d'estomac de porc sur la secrétion de vagotonine par le pancréas (24).

L'action stimulante de la secrétine sur la secrétion interne vagotonisante du pancréas avait été signalée dès 1926 par GARRELON, SANTENOISE et LE GRAND.

Nous avons cherché à vérifier cette propriété de la secrétine en utilisant des méthodes dont l'interprétation ne peut prêter à critique.

C'est ainsi que nous avons régulièrement constaté que l'injection intraveineuse de secrétine purifiée est assez rapidement suivie d'un accroissement de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires et de l'excitation faradique du nerf de Héring.

Or, chez l'animal préalablement dépancréaté, on n'observe pas de modification fonctionnelle du système végétatif après administration de secrétine purifiée; on ne peut donc attribuer à la secrétine elle-même l'effet observé sur le système végétatif chez l'animal normal.

De plus, en pratiquant des anastomoses pancréatico-jugulaires, suivant la technique de ZUNZ et LA BARRE, entre un donneur hypovagotonine et un récepteur dépancréaté, et en administrant la secrétine à l'animal donneur :

— on n'observe aucune modification du réflexe oculo-cardiaque ou de l'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf de Héring chez l'animal donneur;

— par contre, assez rapidement après administration de secrétine au donneur, on observe assez régulièrement l'augmentation du réflexe oculo-cardiaque et de l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du nerf de Héring chez le récepteur.

Ainsi l'administration de secrétine purifiée est donc bien suivie d'une stimulation de la secrétion de la vagotonine par le pancréas.

D'autre part, à la suite des recherches poursuivies sur les principes antianémiques, qui avaient montré la curieuse ressemblance des effets de l'administration de vagotonine et des effets de l'administration de poudre d'estomac de porc, ayant donné des résultats nets dans l'anémie, nous avons été conduits à supposer que l'administration de poudre d'estomac de porc stimulait également la production et la secrétion de la vagotonine par le pancréas.

En effet, l'administration par la sonde œsophagienne de poudre d'estomac de porc, chez le chien anesthésié au chloralose, en bon état de nutrition et ayant subi un jeûne préalable de vingt-quatre heures, était suivie :

— d'une augmentation nette de l'excitabilité réflexe vagale (traduite par l'augmentation de l'effet cardio-modérateur soit de la compression des globes oculaires, soit de l'excitation faradique du nerf de Héring) ;

— d'une chute lente et progressive de la pression artérielle;

— d'une diminution notable des effets de l'injection intraveineuse d'adrénaline (à la dose de 1/400 de milligramme par kilog).

D'autre part, chez l'animal dépancréaté depuis un certain temps, présentant une excitabilité réflexe vagale diminuée, l'administration de poudre d'estomac de porc se montre sans effet sur l'excitabilité réflexe vagale, sur la pression artérielle et sur l'efficacité de l'adrénaline.

Pour démontrer la réalité de la stimulation de la secrétion de vagotonine à la suite de l'administration de secrétine, nous avons opéré de la façon suivante : une anastomose pancréatico-jugulaire était établie entre un chien donneur hypovagotonique et un chien récepteur préalablement dépancréaté, devenu hypovagotonique à la suite de cette intervention; la poudre d'estomac de porc était administrée par sonde œsophagienne à l'animal donneur.

A la suite de cette administration, on n'enregistre, même après un temps assez long, chez le donneur ayant ingéré de la poudre d'estomac, aucune modification ni de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires, ni de l'effet cardio-modérateur produit par l'excitation faradique du nerf de Héring.

Par contre, dix minutes environ après l'administration de la poudre d'estomac au donneur, on voit apparaître chez le récepteur une

augmentation souvent considérable des effets cardio-modérateurs réflexes ainsi qu'un ralentissement notable du rythme cardiaque traduisant une modification du tonus vagal et de l'excitabilité réflexe vagale, identique à celle qui est produite par l'injection intraveineuse de vagotonine.

Ainsi donc, l'administration de poudre d'estomac de porc en ingestion est suivie de modifications fonctionnelles organo-végétatives semblables à celles qui sont produites par l'administration de vagotonine.

Rôle du foie dans la régulation de la vagotoninémie (25).

Si l'administration de secrétine est suivie d'une augmentation nette de l'excitabilité réflexe vagale, nous avons été frappés par le fait qu'au cours des expériences d'anastomose pancréatico-jugulaires, les modifications d'excitabilité vagale apparaissent chez le récepteur très rapidement après administration de secrétine au donneur (comme à la suite de l'injection dans la veine saphène de doses élevées de vagotonine), tandis que chez les animaux témoins, l'augmentation d'excitabilité réflexe vagale ne se manifeste qu'une trentaine de minutes environ après l'injection intraveineuse de secrétine.

Or, chez les animaux recevant du sang par anastomose pancréatico-jugulaire, l'hormone passe directement dans la circulation générale.

Cette différence permettait de supposer que le foie est capable d'arrêter une partie de l'hormone pancréatique vagotonisante.

Pour le vérifier, nous avons tout d'abord, après laparatomie, pratiqué des injections de vagotonine dans une veine mésaraïque; dans ces conditions, nous avons constaté que l'on peut injecter des doses relativement élevées de vagotonine (jusqu'à deux et trois centigrammes par kilog de substance active au 1/150 de milligramme par kilog) sans que se manifestent les diverses modifications fonctionnelles normalement consécutives à l'injection de vagotonine dans la veine saphène.

A titre de contre-épreuve, nous nous sommes assurés chez ces animaux que l'injection de vagotonine par la veine saphène se montrait normalement efficace.

Ces expériences montrent que la vagotonine déversée par la voie portale, c'est-à-dire par la voie physiologique, peut être arrêtée par le foie.

D'ailleurs, par macération et extraction hydro-alcoolique à des taux d'alcool inférieurs à 80 % (limite de solubilité de la vagotonine), on peut retirer du foie des quantités notables de vagotonine, qu'il est possible de caractériser par son action physiologique et par certains caractères chimiques et physiques.

La question se posait alors de savoir si le foie fixait la vagotonine pour la détruire ou pour en régler le débit dans la circulation au fur et à mesure des besoins de l'organisme.

Chez des animaux ayant reçu par la voie mésaraïque une dose de vagotonine n'ayant provoqué aucune modification d'excitabilité réflexe vagale, l'administration de doses faibles d'adrénaline, d'ordre physiologique (1/400 de milligramme par kilog) est généralement suivie d'une augmentation de l'excitabilité réflexe vagale traduisant une libération de vagotonine préalablement arrêtée par le foie.

A l'injection d'adrénaline dans la circulation générale, on peut substituer des excitations adrénalinogènes, telle, par exemple, la compression des globes oculaires : on observe, dans les mêmes conditions, des modifications semblables de l'excitabilité réflexe vagale.

Le foie paraît donc exercer un rôle important d'arrêt et de mise en réserve de la vagotonine secrétée par le pancréas et régler par des décharges de cette hormone, sous l'influence de l'adrénaline en particulier, le taux de la vagotoninémie.

DEUXIEME PARTIE

PHYSIOLOGIE APPLIQUÉE

I - PHYSIOLOGIE APPLIQUÉE A L'HYDROLOGIE

A. — ACTION DES EAUX MINÉRALES SUR LA RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Action hypotensive de quelques eaux minérales de l'Est de la France (40).

Sous la direction de nos Maîtres, les Professeurs SANTENOISE et MERKLEN, nous avons participé à l'étude par les méthodes physiologiques de l'action thérapeutique des eaux minérales de l'Est de la France.

Afin de demeurer toujours, au cours de ces travaux sur l'animal, le plus près possible des conditions mêmes de la crénothérapie chez l'homme, nos recherches ont obéi aux grandes lignes de conduite ci-après :

1° Prendre pour point de départ des recherches expérimentales un effet thérapeutique déjà dûment établi par les travaux et documents cliniques recueillis chez l'homme, en vue de chercher à en dégager et en préciser chez l'animal, par les méthodes physiologiques, les modalités et le mécanisme;

2° Opérer au griffon même des sources, et utiliser, pour administrer l'eau minérale aux animaux en expériences, des techniques et

des doses se rapprochant aussi étroitement que possible de celles employés pour l'homme au cours des cures.

Ces recherches ont porté :

— Sur les eaux sulfatées calciques, du type Vittel-Hépar;

— Sur l'eau radio-active oligo-métallique de Saint-Colomban (Bains-les-Bains).

Avant et après l'action de l'eau minérale, nous avons, d'une part, enregistré graphiquement la pression artérielle au kymographe de Ludwig, d'autre part, tenté de déceler l'origine des variations ainsi observées en recherchant les effets des eaux sur les mécanismes régulateurs de la pression artérielle, et notamment le système nerveux végétatif.

I. — Eaux sulfatées calciques.

Action des eaux sulfatées calciques sur certains mécanismes régulateurs de la pression artérielle (5).

Action des eaux sulfatées calciques sur les effets réflexes des variations de pression au niveau des sinus carotidiens (7).

Cures sulfatées calciques et pression artérielle (26).

Avec les eaux sulfatées calciques du type Vittel-Hépar, en ingestion chez le chien chloralosé, à la dose de 10 à 20 centimètres cubes par kilog, nous avons pu relever les résultats suivants :

a) Après une phase initiale (d'ailleurs inconstante et passagère) d'hypertension, nous avons observé une deuxième phase d'abaissement constant, progressif et durable de la pression artérielle.

b) Pour ce qui est des effets de la source Vittel-Hépar sur le système nerveux végétatif, nous avons noté, après ingestion de l'eau :

1° Dans une première phase, une hyperréactivité fonctionnelle et une hyperexcitabilité sympathiques, décelées notamment par l'augmentation des effets hypertenseurs de l'occlusion temporaire des carotides primitives (cette occlusion étant pratiquée après double vagotomie préalable, afin de supprimer toute possibilité d'action antagoniste venant « freiner » l'entrée en jeu du tonus vaso-constricteur ainsi

brusquement libéré par la chute soudaine de pression endosinusale consécutive à l'occlusion).

Cette phase, toujours passagère, d'exaltation de l'activité sympathique est d'autant plus nette que la quantité d'eau administrée a

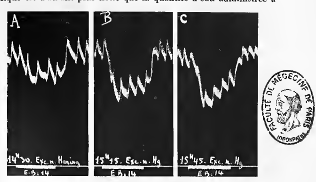


FIGURE 11.

Chien chloralosé : nerfs pneumogastriques sectionnés.

A. — Excitation du nerf de Héring, avant ingestion.
B. — Même excitation du nerf de Héring, une demi-heure après ingestion de 20 cc./kg. d'eau de Vittel-Hépar : augmentation nette de l'effet dépresseur.
C. — Même excitation, une heure après ingestion; l'effet dépresseur a encore augmenté.

été plus considérable, mais, par contre, n'apparaît pas chez les animaux normalement vagotoniques dès avant l'ingestion, et notamment chez ceux préalablement soumis pendant un certain temps à des ingestions quotidiennes d'eau sulfatée calcique.

2° Dans une deuxième phase (apparaissant plus ou moins rapidement après la première et persistant toujours pendant plusieurs heures), une diminution progressive et souvent très notable de l'activité et de l'excitabilité sympathiques, en même temps qu'un accroissement de l'activité fonctionnelle parasympathique, lui aussi progressif et fréquemment considérable, et marqué notamment par une augmentation des effets cardio-modérateurs de l'excitation du nerf de Héring, de l'effet dépresseur de l'excitation du nerf de Héring chez l'animal à nerfs pneumogastriques coupés, de l'effet intestino-moteur de l'excitation du nerf de Héring, des effets de la distension du sinus

carotidien, ainsi que par un aplatissement des lois de sommation du nerf de Héring.

Au total, l'action des eaux sulfatées calciques du type Vittel-Hépar porte donc tant sur le système sympathique — pour d'abord en exalter plus ou moins passagèrement l'activité et l'excitabilité, mais les diminuer ultérieurement de façon persistante — que sur le système para-sympathique pour, dans une phase plus ou moins tardive, mais se prolongeant durablement, en accroître l'activité fonctionnelle.

c) Une comparaison de l'allure chronologique des modifications de la pression artérielle, d'une part, et des modifications fonctionnelles du système neuro-végétatif, d'autre part, fait ressortir que :

1° La phase initiale et passagère d'hypertension artérielle coïncide avec la première phase d'hyperactivité et d'hyperexcitabilité sympathiques. Elle est particulièrement marquée chez l'animal à sympathique initialement hyperexcitable ou lorsqu'on administre des doses exagérément intenses d'eau minérale. On peut, d'autre part, éviter cette phase hypertensive par l'administration préalable, pendant plusieurs jours, de doses très faibles d'eau sulfatée calcique, ce qui limite au minimum la réaction d'hypersympathicotonie à laquelle est liée l'hypertension.

2° La phase secondaire et constante d'abaissement progressif et durable de la pression artérielle coïncide, et est en relation, avec la deuxième phase d'accroissement de l'activité fonctionnelle parasympathique et de diminution souvent très notable de l'activité et de l'excitabilité sympathiques.

⁂

L'expérimentation physiologique montre donc que les eaux sulfatées calciques exercent une importante action sur la régulation de la pression artérielle, en augmentant la sensibilité et l'efficacité des réflexes dépresseurs issus des zones réflexogènes et en augmentant leur action frénatrice permanente.

II. — Eaux radio-actives.

Etude physiologique du mode d'action de l'eau de Saint-Colomban sur la pression artérielle (9).

Si, avec l'eau radio-active oligométallique de Saint-Colomban, en ingestion chez le chien chloralosé, à la dose de 10 à 20 centimètres cubes par kilog, nous avons enregistré, chez la plupart des animaux, une baisse lente et progressive de la pression artérielle, atteignant parfois plusieurs centimètres de mercure, chez d'autres, au contraire, nous n'avons noté aucune diminution ou même nous avons vu une légère élévation de la pression artérielle.

La baisse de pression est particulièrement nette chez les animaux à pression artérielle initialement élevée (et présentant un tonus vaso-constricteur marqué) tandis que l'absence d'hypotension ou même une légère élévation de pression s'observe chez les animaux à pression initialement basse (et à tonus vaso-constricteur peu marqué). De plus, les abaissements de pression sont beaucoup moindres chez les animaux vagotoniques que chez les hypovagotoniques.

Quant à son action sur le système nerveux végétatif, l'eau de Saint-Colomban utilisée en ingestion chez le chien chloralosé s'est avérée dépourvue d'action sur le système parasympathique; elle ne provoque, en effet, aucune modification du réflexe oculo-cardiaque, ni de l'effet cardio-modérateur du réflexe de Héring.

Par contre, elle détermine — après une phase initiale et extrêmement fugace d'exaltation — une diminution de l'excitabilité réflexe sympathique (diminution ou même disparition du réflexe solaire) et surtout une diminution du tonus vaso-constricteur (diminution de l'effet hypertenseur de l'occlusion des carotides primitives). Et ce sont précisément l'intensité initiale dudit tonus et le niveau initial de la pression artérielle qui conditionnent — nous l'avons dit — l'intensité même de la diminution du tonus sympathique vaso-constricteur provoquée par l'ingestion d'eau; ainsi s'explique le fait paradoxal, — mais bien connu des médecins de Bains-les-Bains, — que la cure ne soit hypotensive que chez les hypertendus, et relève au contraire la pression chez les hypotendus.

.·.

Ainsi l'ingestion d'eau sulfatée calcique est suivie d'un accroissement des effets de la composante vagale du réflexe de Héring. Or, nous venons de voir que l'ingestion d'eau de Saint-Colomban n'est pas suivie d'accroissement des effets de cette composante vagale du réflexe de Héring.

Par contre, nous avons vu que, si l'ingestion d'eau de Saint-Colomban est suivie d'une diminution du tonus vaso-constricteur, il n'en va pas de même pour l'administration d'eau sulfatée calcique : bien au contraire, chez les animaux ayant absorbé de l'eau sulfatée calcique, on observe généralement un accroissement de la réaction hypertensive consécutive à l'occlusion brusque et temporaire des deux carotides primitives, traduisant une augmentation du tonus vaso-constricteur absolu.

Parallèlement, si l'eau de Saint-Colomban diminue l'excitabilité sympathique et en particulier l'intensité du réflexe solaire, l'ingestion d'eau sulfatée calcique est suivie, au contraire, de l'augmentation de l'excitabilité sympathique et du réflexe solaire.

Nous pouvons donc conclure de cette comparaison que les eaux sulfatées calciques et les eaux du type Saint-Colomban agissent sur la pression artérielle par des mécanismes tout à fait différents.

Les unes accroissent la sensibilité et l'efficacité des réflexes dépresseurs issus des zones réflexogènes en augmentant leur action tonique frénatrice permanente. L'eau de Saint-Colomban agit en diminuant l'excitabilité sympathique et le tonus vaso-constricteur.

Dès lors, les indications de ces deux cures hypotensives paraissent bien devoir être différentes :

— Des stations radio-actives oligo-métalliques du type Bains-les-Bains relèvent les hypertendus sympathicotoniques, avec tonus vaso-constricteur exagéré et états spasmodiques de l'arbre vasculaire;

— Des stations sulfatées calciques relèvent les hypertendus présentant une diminution de l'activité fonctionnelle des freins normaux de la pression artérielle.

B. — ACTION DES EAUX MINÉRALES SUR LA MOTRICITÉ INTESTINALE.

Etude physiologique du mode d'action de la cure de Plombières sur la motricité intestinale (22).

Recherches sur le mode d'action des eaux sulfatées calciques sur la motricité intestinale (21).

Cures sulfatées calciques et motricité intestinale (27).

Pour étudier l'action des eaux minérales sur la motricité intestinale, nous avons employé les techniques suivantes : avant et après action de l'eau minérale, administrée selon des techniques identiques à celles de son utilisation chez l'homme (ou tout au moins s'en rapprochant d'aussi près que possible, c'est-à-dire pour les eaux sulfatées calciques, type Vittel, par ingestion, et pour les eaux oligo-métalliques radioactives de Plombières, par ingestion, par injection sous-cutanée lente après isotonisation et par inhalation de gaz recueillis à l'émergence des sources), nous avons, chez le chien chloralosé :

— Exploré la motricité de diverses portions de l'intestin à l'aide de petits ballonnets remplis de liquide sous tension déterminée, et dont les variations de volume étaient enregistrées par un tambour de Marey.

— Tenté de déceler l'origine des modifications ainsi observées, en recherchant les effets de ces pratiques thermales sur les mécanismes régulateurs du fonctionnement intestinal.

Les résultats que nous avons pu observer dans ces conditions sont les suivants :

I. — Avec les eaux radio-actives oligométalliques (ou les gaz rares) de Plombières.

a) Hormis quelques différences de détail tenant d'une part au mode d'administration de l'eau ou des gaz thermaux, et d'autre part au segment intestinal étudié, nous avons régulièrement observé :

Une première phase, de diminution du tonus intestinal et de diminution de l'activité motrice de l'intestin;

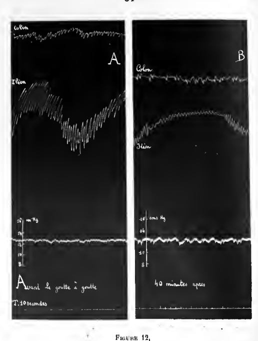


FIGURE 12.

Chien chloralosé : inscription des mouvements du colon et de l'iléon; inscription de la pression carotidienne.

A — Avant le goutte à goutte rectal.
B. — Quarante minutes après le goutte à goutte rectal (source Vauquelin) : abaissement considérable du tonus du côlon; atténuation des mouvements de l'iléon.

Une phase ultérieure, très tardive, de réapparition de l'activité motrice de l'intestin, mais cette fois très régularisée.

b) Dans le but de déceler si ces effets sont dus à une action directe sur la musculature intestinale et son innervation intrinsèque, nous avons repris les expériences :

1° Chez des animaux dont les anses intestinales contenant les ballonnets avaient été soigneusement énervées;

2° Chez des animaux à vagues splanchniques et nerfs pelviens sectionnés.

A la suite d'administration d'eau de Plombières (tout au moins en ingestion ou en goutte à goutte rectal), on observe encore, dans ces conditions, une diminution nette du tonus, une disparition des réactions spasmodiques et une atténuation considérable de la motricité.

L'eau de Plombières agit donc — au moins pour partie — directement sur la musculature intestinale et son innervation intrinsèque.

c) Ce n'est pas à dire que la cure de Plombières n'intéresse pas l'innervation extrinsèque de l'intestin. Nous avons en effet signalé, à propos de l'action de ces eaux sur le système neuro-végétatif :

1° Une phase primitive de diminution nette et rapide de la réflectivité centrale et du tonus sympathiques;

2° Au bout d'un temps variable (et rarement avant 45 minutes), une augmentation progressive de l'excitabilité réflexe parasympathique.

d) Cette action des eaux de Plombières sur l'excitabilité réflexe sympathique et parasympathique aboutit, en fin de compte, — après une phase passagère au cours de laquelle les effets réflexes intestino-moteurs (excitation du nerf de Héring ou compression des globes oculaires) sont considérablement atténués ou même totalement supprimés, — à une facilitation des réponses réflexes dynamogéniques du type intestino-moteur vagal, qui apparaît tardivement (deux heures et demie à trois heures après ingestion), mais persiste ensuite de façon durable.

e) De même, en cas d'excitation directe des nerfs splanchniques ou pneumogastriques, on note — après un phase pendant laquelle les influx apportés par les nerfs tant sympathiques que parasympathiques se montrent moins efficaces sur la motricité intestinale — une deuxième phase au cours de laquelle les transmissions des stimuli nerveux à l'intestin s'effectuent plus facilement et les incitations dynamogéniques normales apparaissent particulièrement efficaces.

II. — Avec les eaux sulfatées calciques du type Vittel-Hépar.

a) Nous avons pu discriminer, dans l'action des eaux sulfatées calciques sur la motricité intestinale, quatre phases successives :

1° Dans une première, qui débute 15 à 30 minutes après ingestion d'eau, abaissement du tonus et diminution de l'amplitude (et quelquefois aussi de la fréquence) des contractions de l'iléon et parfois aussi du colon;

2° Dans une deuxième (30 à 50 minutes après ingestion), le tonus du colon se relève, ses contractions s'amplifient, et parfois aussi leur rythme s'accélère;

2° Dans une troisième, le tonus de l'iléon s'élève à son tour, et ses contractions augmentent progressivement d'amplitude. Au total, la motricité intestinale est alors remarquablement activée et régularisée;

4° Dans une quatrième (qui commence 1 heure 15 à 2 heures après ingestion), on assiste à une alternance de périodes d'exagération de la motricité intestinale et de périodes de repos relatif.

b) Le mécanisme d'apparition de chacune de ces phases est, selon nous, le suivant :

1° *Première phase :* la diminution initiale du tonus et du péristaltisme de l'iléon semble liée à une action directe de l'eau minérale et de ses ions constitutifs sur l'intestin. Quant au colon, la diminution parfois observée dans son activité motrice paraît devoir être rapprochée de la poussée d'hypercalcémie consécutive à l'administration de l'eau; peut-être aussi ne faut-il pas négliger, comme facteur d'abaissement du tonus et d'inhibition motrice, les décharges d'adrénaline assez fréquemment observées aussitôt après ingestion de doses importantes d'eau sulfatée calcique prise au griffon;

2° *Les deuxième et troisième phases* d'accroissement et de régularisation du tonus et de la dynamogénie, au niveau d'abord du colon, puis de l'iléon, coïncident avec l'accroissement de l'excitabilité réflexe et de l'activité tonique parasympathiques; elles sont en rapport direct avec lui, car elles font défaut en cas d'énervation préalable des anses iléales et côliques dont on enregistre les mouvements;

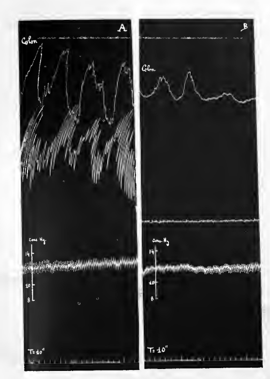


FIGURE 13.

Chien chloralosé : inscription des mouvements du côlon et de l'iléon; inscription de la pression artérielle.

A. — Avant ingestion : péristaltisme très marqué.

B. — Après ingestion de 20 cc./kg. de Vittel-Hépar : phase d'arrêt des contractions péristaltiques de l'iléon et chute marquée du tonus intestinal; diminution et ralentissement des contractions du côlon.

3° *La quatrième phase*, caractérisée par des alternances de périodes d'exagération, puis de repos relatif, de la motricité intesti-

nale, s'observe chez les animaux à anses intestinales préalablement énervées. Elle tient à la chasse biliaire provoquée par l'ingestion d'eau sulfatée calcique, comme l'établissent nettement, d'une part son absence en cas de pincement du cholédoque empêchant l'arrivée de la bile dans l'intestin, d'autre part l'apparition tardive de l'exagération du péristaltisme si l'on enlève la pince primitivement placée sur les voies biliaires;

4° Enfin, même chez quelques animaux à anses intestinales énervées et à sécrétion biliaire dérivée, nous observâmes — beaucoup plus longtemps encore après ingestion d'eau de Vittel-Hépar — un léger degré d'élévation du tonus et d'augmentation de l'amplitude des contractions de l'iléon et du côlon; nous tendrons à attribuer cet effet extrêmement tardif aux modifications des équilibres physico-chimiques du milieu humoral.

En résumé, on peut dire que la multiplicité et la complexité des facteurs physiologiques intervenant dans la genèse de la motricité intestinale, — qui dépend non seulement de la musculature intestinale elle-même, de son innervation intrinsèque et de son innervation extrinsèque, mais encore de l'état du milieu humoral et aussi de l'efficacité des substances sympathicomimétiques et parasympathicomimétiques intermédiaires de l'action nerveuse, — rendent délicate l'interprétation du mécanisme des effets des eaux minérales sur cette motricité.

Nos recherches permettent cependant dès maintenant de considérer que l'efficacité thérapeutique des eaux étudiées par nous est due à une action intense et durable exercée par ces eaux sur la régularisation toute entière de la motricité intestinale :

La cure de Plombières, par son action immédiate — portant probablement surtout sur le muscle intestinal et son innervation extrinsèque, — supprime l'hypertonie et calme les états spasmodiques. Elle diminue l'excitabilité du sympathique (inhibiteur de l'intestin) et atténue, au moins passagèrement, les réflexes intestino-moteurs. Puis, ultérieurement, elle accroît progressivement l'excitabilité vagale et facilite les réactions dynamogéniques et la transmission des stimuli nerveux à l'intestin.

Quant à *l'eau sulfatée calcique de Vittel-Hépar*, les modifications fonctionnelles intestino-motrices qu'elle provoque apparaissent, elles aussi, comme essentiellement liées, — en dehors d'une action immédiate et directe, mais essentiellement passagère, de l'eau et de ses ions constitutifs sur l'intestin, — à l'augmentation de l'activité tonique et réflexe du parasympathique (système excito-moteur de l'intestin) et à la stimulation de la sécrétion biliaire provoquées par l'eau sulfatée calcique.

C) ACTION DES EAUX MINÉRALES SUR LA FONCTION BILIAIRE.

Cures sulfatées calciques et fonction biliaire (33).

Effets des cures sulfatées calciques sur la fonction biliaire (37).

Avant et après ingestion d'eau sulfatée calcique (Vittel-Hépar), nous avons étudié la fonction biliaire, chez le chien chloralosé, en pratiquant une fistule, soit de la vésicule biliaire, soit du canal cystique, soit du cholédoque, la fistule étant pourvue d'une canule, elle-même munie d'un tube de caoutchouc suffisamment long pour permettre l'enregistrement rhéographique de l'écoulement biliaire.

Nous avons, par cette méthode, obtenu les résultats suivants :

a) En prenant toutes précautions pour éviter tout retentissement fâcheux, d'une part d'une anesthésie défectueuse, d'autre part d'un spasme éventuel du canal cholédoque, nous avons observé, à la suite de l'ingestion d'eau sulfatée calcique :

1° Une phase primaire de ralentissement du flux biliaire, s'installant progressivement pour atteindre son maximum 30 à 40 minutes après ingestion;

2° Un phase secondaire et persistante d'accélération du flux biliaire, commençant généralement une heure à une heure et demie après ingestion, pour atteindre son maximum au bout d'une heure et demie à deux heures et s'y maintenir jusqu'à la fin de l'expérience; le taux de l'écoulement biliaire peut ainsi parvenir au quadruple de celui initialement observé avant l'ingestion.

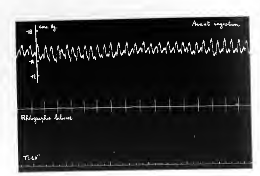


FIGURE 15.

Chien chloralosé. Inscription, de haut en bas : de la pression carotidienne droite;
de la rhéographie biliaire;
du temps (10 secondes).

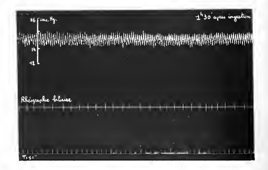


FIGURE 16.

Même animal. Une heure trente après ingestion de 20 cc./kg. d'eau de Vittel-Hépar : phase secondaire d'accélération de l'écoulement biliaire.

b) Quant au mécanisme de cette action cholérétique de l'eau sulfatée calcique :

1° Il nous paraît intéressant de rapprocher les deux phases ainsi

décelées de celles — parallèles dans le temps — constatées dans l'effet de l'ingestion de la même eau sur le système neuro-végétatif :

— La première, d'hyperactivité et d'hyperexcitabilité sympathiques (avec souvent hypercalcémie) ;

— La seconde, d'accroissement de l'activité fonctionnelle parasympathique, avec diminution souvent très notable de l'activité et de l'excitabilité sympathiques (et souvent aussi un abaissement de la calcémie).

2° Cependant, même chez les chiens à troncs vago-sympathiques sectionnés, nous avons retrouvé, dans les effets cholérétiques de l'ingestion d'eau sulfatée calcique, les deux phases ci-dessus signalées, avec pourtant cette différence que, chez l'animal à troncs vago-sympathiques sectionnés :

— La phase primaire de ralentissement du flux biliaire semble bien plus accusée;

—La phase secondaire d'augmentation de l'écoulement biliaire est un peu plus tardive (début : 2 à 3 heures après ingestion) et toujours moins marquée que chez l'animal normal.

Ainsi donc, nos recherches mettent fin à la discordance entre les résultats observés, à propose de l'action des eaux sulfatées calciques du type Vittel sur la fonction biliaire, d'une part au cours de l'expérimentation sur l'animal (action secrétoire « faible, voire même douteuse »), d'autre part au cours de la cure chez l'homme (augmentation du flux biliaire). Elles donnent en effet des résultats qui concordent avec ceux de la clinique.

Elles établissent en outre que l'action de l'eau sulfatée calcique sur le système nerveux végétatif ne semble pas seule en cause dans la genèse des effets de l'ingestion de cette eau sur la sécrétion biliaire.

II - PHYSIOLOGIE APPLIQUÉE A LA CLINIQUE

Enregistrement graphique de la pression pleurale au cours du pneumothorax thérapeutique (29).

La notion du vide pleural n'est pas encore totalement éclaircie, malgré les nombreux travaux qui furent déjà consacrés à cette question.

L'importance qu'a pris, depuis quelques années, le traitement de la tuberculose pulmonaire par le pneumothorax artificiel, n'a pu qu'encourager les cliniciens et les expérimentateurs à poursuivre leurs recherches sur la pression pleurale au cours du pneumothorax thérapeutique.

Nous avons entrepris l'enregistrement graphique de la pression pleurale avant l'insufflation du pneumothorax, au cours de cette insufflation et après celle-ci.

Jusqu'à présent, les auteurs qui se sont proposé d'étudier cette inscription graphique se sont contentés, soit de noter au passage, pour ainsi dire, les indications que leur donnait le manomètre à eau de l'appareil de Küss, et de relever quelques chiffres pour en former une courbe, soit de relier directement un trocart enfoncé dans la plèvre à une capsule de Marey. C'est ainsi que J. Bertier et C. Loison écrivaient, en 1924 (1), que « si l'on pouvait inscrire, dans la prise d'un tracé, directement sur le cylindre enregistreur, les oscillations d'un manomètre à eau au moyen du déplacement d'un flotteur, au lieu d'utiliser un tambour de Marey, on réaliserait déjà un progrès ». Il ne semble pas que ces auteurs aient tenté l'inscription des oscillations d'un manomètre à eau. Après eux, D. Olmer et A. Raybaud (2) ont publié, en 1925, d'intéressants tracés respiratoires enregistrés, chez l'bomme, au moyen d'une capsule de Marey. En 1935, enfin, L. Baillet (3) a employé cette méthode en l'appliquant à l'expérimentation sur l'animal.

---

(1) J. Bertier et C. Loison. — *Ann. de Méd.* (1924, t. I, p. 497).
(2) D. Olmer et A. Raybaud. — *Revue de la Tuberculose*, janvier 1925, n° 1.
(3) L. Baillet. — La pression pleurale (Thèse Sciences, Montpellier, 1935).

Quant à nous, nous utilisons le manomètre à eau de M. Villaret et Justin-Besançon pour l'inscription de la pression veineuse, manomètre qui se compose essentiellement d'un tube de verre de diamètre identique à celui de l'appareil de Küss, avec flotteur en cuivre, équilibré au moyen d'un contrepoids approprié. Nous avons cependant apporté une légère modification à cet appareil en demandant à la maison G. Boulitte, de Paris, qui le construit, d'allonger la petite branche du manomètre, afin de pouvoir enregistrer des variations allant de — 20 à + 20 centimètres d'eau.

Ce manomètre, dont la plume inscrit les variations sur un cylindre enregistreur quelconque, peut être mis en relation avec la plèvre de plusieurs façons : 1° soit au moyen d'un trocart de Küss de 9/10° de mm., dit trocart de seconde insufflation, tandis qu'à côté se trouve un trocart en relation avec l'appareil de Küss, ce dernier système permettant l'insufflation; on peut donc ainsi, tout à la fois, inscrire la

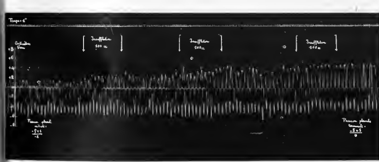


Figure 17.

17 mais 1936. — M. X..., pneumothorax artificiel droit, entretenu depuis sept mois :

Inscription de la pression pleurale au cours de l'insufflation (trocart de seconde insufflation relié au manomètre à eau).

Pression pleurale initiale : $\frac{-5+1}{-2}$

Insufflation de 300 cc. d'air : la pression moyenne s'élève progressivement :

Pression pleurale terminale : $\frac{-5+5}{0}$

pression pleurale et insuffler la plèvre; 2° soit encore, on peut se servir d'un trocart de Küss, dit de première insufflation, qui comporte deux tubulures dont l'une est mise en relation avec le manomètre, tandis que l'autre est en relation avec l'appareil insufflateur.

Si cette deuxième méthode offre l'avantage de ne soumettre le malade qu'à une seule piqûre, elle présente par contre le grave inconvénient de ne permettre, au cours même de l'insufflation, qu'une inscription amortie des variations de pression, en raison du courant d'air qui circule entre l'appareil de Küss et la plèvre.

Quel que soit le moyen employé pour mettre la plèvre en communication avec le manomètre inscripteur, les tracés obtenus sont toujours comparables aux indications fournies par le manomètre à eau de l'appareil de Küss, comme on peut s'en rendre compte en examinant l'exemple ci-contre.

Il faut évidemment avoir grand soin d'éliminer le plus possible les résistances qui pourraient amortir les oscillations du flotteur dans le manomètre, en particulier en vérifiant qui celui-ci est parfaitement perpendiculaire.

Cette méthode relativement simple, qui conserve avec exactitude une trace des variations de pression du manomètre à eau, permet aisément l'étude de la pression pleurale, en particulier au cours du pneumothorax artificiel.

TROISIEME PARTIE

TRAVAUX CLINIQUES

En raison de nos fonctions de chef de clinique des maladies tuberculeuses, dans le service du Professeur Simonin, à l'Hôpital-Sanatorium Villemin, nous avons eu l'occasion de nous intéresser plus particulièrement à la pathologie pulmonaire.

Nous nous proposons de rappeler ci-après les quelques travaux cliniques qu'il nous a été donné d'entreprendre.

A. — COLLAPSOTHÉRAPIE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Disparition spontanée de brides pleurales au cours du pneumothorax artificiel (39).

On admet, et c'est en particulier l'opinion de Dumarest et de Maurer, que les brides pleurales, qui maintiennent béantes les cavernes au cours du pneumothorax thérapeutique, doivent être sectionnées dans un délai de trois à six mois après création du collapsus, rendu partiellement inefficace par les adhérences.

Il est bien établi, d'autre part, que ces brides peuvent subir des modifications spontanées, telles que le pneumothorax, partiellement inopérant, devienne efficace.

L'observation suivante en est un exemple :

Un malade, âgé de 46 ans, est hospitalisé en septembre 1935, pour tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse droit, confirmée radiologiquement et bactériologiquement; un pneumothorax artificiel droit est créé; divers examens radioscopiques montrent un collapsus moyen, la partie supérieure du

poumon étant plus condensée, une image cavitaire du sommet se précisant, mais sans être collabée. Lors de sa sortie de l'hôpital le malade présentait une expectoration bacillifère; le pneumothorax était donc jusque-là partiellement inefficace.

Après sa sortie de l'hôpital, le malade s'y présente régulièrement pour examens radioscopiques et réinsufflations.

En mars 1936, nous lui proposons la section d'une bride que la radiographie montre maintenant béante la cavité du sommet; le malade refuse.

Pendant les mois de mai, juin et juillet 1936, le malade, qui, malgré nos conseils, s'est remis à travailler, présente une poussée liquidienne dans sa cavité pleurale; nous n'intervenons en aucune manière, nous contentant de suspendre les insufflations pendant cette période.

L'épanchement se résorbe spontanément, et, en octobre 1936, la radiographie montre que la caverne a totalement disparu, les brides rétro-claviculaires s'étant modifiées d'elles-mêmes.

Ainsi, chez ce malade, qui a refusé la section des brides par l'opération de Jacobeus, un incident fréquent de la collapsothérapie, l'épanchement pleural, a modifié la morphologie des brides dans un sens favorable et a permis d'obtenir un collapsus satisfaisant.

Mais, si la disparition spontanée des brides est possible, parfois le diagnostic du point d'implantation de la bride sur le poumon est difficile et l'on peut supposer qu'une bride maintient béante une cavité du lobe supérieur, alors qu'elle adhère, non pas à ce lobe, mais au lobe inférieur.

Chez un jeune malade de 17 ans, chez lequel un pneumothorax artificiel droit avait été créé en 1932, la radiographie montrait à droite, dans le lobe supérieur, une grosse spélonque à coque épaisse contenant du liquide, non collabée, et paraissant réunie à la paroi par une bride vélamenteuse.

Quatre ans plus tard, en 1936, un nouvel examen radiographique montre que le lobe supérieur droit est parfaitement collabé, bien qu'il existe toujours une bride rubannée, allant de la zone d'origine de la grande scissure à l'apex du lobe inférieur.

Ainsi donc, dans cette seconde observation, la bride ne s'est pas modifiée, mais elle n'intervenait en rien, comme on pouvait le supposer par l'étude des clichés radiographiques, pour maintenir béante une caverne.

En dépit des apparences, il est donc des brides pleurales qui, si fâcheusement placées qu'elles apparaissent, permettent ultérieurement un collapsus satisfaisant à la suite de modifications spontanées consécutives à un épanchement.

Mais, d'autre part, les examens radiologiques habituels peuvent

tromper sur la valeur d'une bride qui paraît empêcher le collapsus total, alors qu'en fait, l'évolution montre qu'elle était indifférente.

On ne peut donc se faire une idée exacte de l'importance pronostique d'une bride qu'en employant des moyens diagnostiques plus compliqués, tels que la stratigraphie ou la pleuroscopie.

De plus, il est nécessaire de surveiller attentivement, par des examens radioscopiques répétés, l'évolution du pneumothorax artificiel dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Cavernes tuberculeuses de la base. — Indications thérapeutiques (41).

Les cavernes tuberculeuses de la base représentent une localisation relativement rare de l'infection bacillaire et le traitement à mettre en œuvre dans de tels cas est encore à l'heure actuelle hésitant.

Nous avons pu obtenir des améliorations nettes chez deux malades porteurs de lésions tuberculeuses de la base droite par des processus un peu différents :

— Chez le premier, un pneumothorax artificiel, ayant permis un collapsus satisfaisant de tout le poumon, n'a été suivi de la disparition d'une image cavitaire que lorsque nous avons pu adjoindre une phrénicectomie droite au pneumothorax;

— Chez le second, au contraire, une phrénicectomie d'emblée a permis d'obtenir la cicatrisation d'une lésion cavitaire de la base.

Il nous semble donc que les cavernes tuberculeuses de la base sont justiciables de la phrénicectomie de préférence au pneumothorax mais, de plus, il paraît y avoir intérêt à pratiquer la phrénicectomie rapidement et on peut tenter parallèlement un décollement pulmonaire limité qui a l'avantage de réserver l'avenir en empêchant les adhérences pleurales de s'organiser.

B. — PNEUMOTHORAX ARTIFICIEL EN DEHORS DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE.

Abcès du poumon traité par pneumothorax (30).

Chez un enfant de 12 ans, ayant présenté un abcès du poumon, évoluant à bas bruits pendant un mois et demi environ, puis ayant donné naissance à une température bectique accompagnée d'un état général très médiocre, la création d'un pneumothorax artificiel a totalement renversé la situation, puisque l'enfant a pu quitter l'hôpital trente-neuf jours après l'instauration du collapsus et que sa guérison s'est maintenue complète depuis cette époque.

La création d'un pneumothorax, opération bénigne en elle-même, peut donc, dans certains cas, favoriser d'une façon très marquée l'évolution vers la guérison d'un abcès du poumon qui pouvait aller jusqu'à faire craindre pour la vie d'un malade.

C. — FORMES CLINIQUES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

La tuberculose incipiente de l'âge mur, chez l'homme (32).
Quelques aspects sociaux de la tuberculose pulmonaire (31).

Les auteurs sont d'accord, à l'heure actuelle, pour admettre trois grandes formes cliniques et radiographiques de la tuberculose pulmonaire incipiente : formes condensantes, nodulaires et diffuses.

Ce sont là des formes nettement établies et bien différenciées, en particulier dans les modalités d'apparition de la tuberculose à l'adolescence et à l'âge adulte, époques de la vie auxquelles on voit le plus souvent se manifester l'infection.

Que l'on admette une primo-infection ancienne obligatoire, c'est-à-dire un envahissement de l'organisme dans l'enfance ou la possibilité d'une primo-infection récente, c'est-à-dire un envahissement de l'organisme à l'âge adulte, les formes de tuberculose peuvent, en général, être soumises à la même classification.

Une autre notion bien établie, c'est qu'en matière de tuberculose,

la révélation de l'infection — le début clinique — ne coïncide pas forcément avec son installation — le début anatomique.

Notre attention a été fréquemment attirée sur des malades d'âge mûr qui présentaient à leur entrée à l'hôpital des tuberculoses absolument superposables, quant à leur mode de début et à leurs formes anatomiques, à celles du jeune adulte, constituant, à l'âge mur, de véritables « débuts de la tuberculose ». Par contre, nous avons remarqué que les formes cliniques s'en différenciaient, le plus souvent, par une évolution plus grave et surtout plus rapide.

De l'étude de soixante-trois observations de tuberculeux hommes, âgés de 45 ans et plus, malades ayant été en traitement dans le service de M. le Professeur SIMONIN à l'Hôpital-Sanatorium Villemin, nous avons pu établir les données suivantes :

1) La tuberculose, chez les hommes âgés de 45 ans et plus, est une affection survenant fréquemment chez des individus dont le passé pulmonaire est peu chargé;

2) La tuberculose pulmonaire, à partir de 45 ans, est une maladie d'allure grave, le plus souvent rapidement mortelle;

3) La thérapeutique en est rendue difficile par l'âge même des malades, en raison du peu de possibilité de leur organisme fatigué.

D. — MALADIE KYSTIQUE DU POUMON

Affections pulmonaires latentes révélées par bronchographie lipiodolée (38).

Kystes géants du poumon (44).

Les hasards de la clinique nous ont permis de rencontrer successivement deux cas de kystes aériens, répondant à deux formes distinctes de cette affection, dont l'étude a été plus particulièrement entreprise au cours de ces dernières années.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un malade âgé de 26 ans, qui avait été antérieurement traité pour tuberculose pulmonaire, de façon énergique d'ailleurs, puisqu'il avait subi une cure sanatoriale prolongée, au cours de laquelle une phrénicectomie avait été pratiquée. Or, l'injection transtrachéale d'une vingtaine de centimètres cubes

d'huile lipiodolée a mis en évidence, dans le champ droit, une multitude de kystes aériens à fines parois et sans bronches de drainage visibles.

Dans le second cas, il s'agissait d'une femme de 26 ans, de petite taille, qui s'était mariée à vingt ans, avait accouché normalement un



FIGURE 18.

Kystes géants du poumon.

A droite : trois kystes distendant fortement et complètement les trois lobes; hyperclarté et aspect cylindrique de tout l'hémithorax avec quelques stries en toile d'araignée indiquant les scissures.

A gauche : refoulement trachéal et médiastinal; gros kyste ancien occupant la région antérieure du lobe supérieur.

an après, et chez laquelle l'examen radioscopique montrait une hyperclarté telle de tout le champ pleuro-pulmonaire droit, que l'hémithorax paraissait déshabité comme dans le pneumothorax total et complet, avec cette particularité cependant qu'aucune trace de moignon pulmonaire n'était visible.

Un examen plus attentif, suivi de clichés radiographiques de face et de profil, a permis de reconnaître l'existence de trois tractus linéaires barrant transversalement le champ droit, deux à l'étage moyen, à hauteur de la petite scissure, le troisième dans la portion sus-phrénique de la base; de plus, à gauche, on discernait un tractus sombre et arciforme s'étendant du hile à la région rétro-claviculaire interne sans hyperclarté nette de la page ainsi circonscrite.

Il s'agissait donc d'une maladie polykystique du poumon, le poumon droit étant occupé par trois kystes géants qui remplacent ses lobes, tandis que le lobe supérieur gauche était ajouré, lui aussi, par un gros kyste.

Ce qui fait l'intérêt de cette observation, c'est l'étendue des lésions : il n'existait plus en somme qu'un seul poumon, le gauche, et encore était-il évidé par un kyste assez volumineux.

Par ailleurs, cette femme ne souffrait que d'une légère dyspnée et avait parfaitement supporté une grossesse et un accouchement.

Elle vivait donc depuis toujours avec un seul poumon; il n'y a dans ce fait rien qui puisse nous surprendre, puisque nous savons à l'heure actuelle qu'au cours d'une cure par le pneumothorax artificiel, les malades peuvent vivre des années avec un collapsus complet, et que, d'autre part, HERMANN a montré qu'un animal auquel on supprime expérimentalement un poumon voit l'équilibre de ses fonctions très rapidement rétabli.

Il est intéressant néanmoins de souligner que cette femme s'était adaptée à sa malformation : si elle était de petite taille, elle avait toujours vécu normalement.
